

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

GABRIEL BARROS BAPTISTELLA

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE POLIOXOVANADATOS
FUNCIONALIZADOS COM POTENCIAL APLICAÇÃO NO TRATAMENTO DO
DIABETES MELLITUS

CURITIBA

2020

GABRIEL BARROS BAPTISTELLA

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE POLIOXOVANADATOS
FUNCIONALIZADOS COM POTENCIAL APLICAÇÃO NO TRATAMENTO DO
DIABETES MELLITUS

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Química, Setor de Ciências Exatas, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Química.

Orientadora: Profa. Dra. Giovana Gioppo Nunes

Coorientadores: Prof. Dr. Eduardo Lemos de Sá e Profa. Dra. Jaísa Fernandes Soares

CURITIBA

2020

Catálogo na Fonte: Sistema de Bibliotecas, UFPR
Biblioteca de Ciência e Tecnologia

B222s

Baptistella, Gabriel Barros

Síntese e caracterização de polioxovanadatos funcionalizados com potencial aplicação no tratamento do diabetes mellitus [recurso eletrônico] / Gabriel Barros Baptistella. – Curitiba, 2019.

Dissertação - Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Exatas, Programa de Pós-Graduação em Química, 2019.

Orientadora: Giovana Gioppo Nunes. Coorientadores: Eduardo Lemos de Sá e Jaísa Fernandes Soares.

1. Diabetes. 2. Vanádio. 3. Doenças crônicas. I. Universidade Federal do Paraná. II. Nunes, Giovana Gioppo. III. Sá, Eduardo Lemos de. IV. Soares, Jaísa Fernandes. V. Título.

CDD: 616.462

Bibliotecária: Vanusa Maciel CRB- 9/1928



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS EXATAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO QUÍMICA -
40001016026P2

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em QUÍMICA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **GABRIEL BARROS BAPTISTELLA** intitulada: **Síntese e caracterização de polioxovanadatos funcionalizados com potencial aplicação no tratamento do diabetes mellitus**, sob orientação da Profa. Dra. GIOVANA GIOPPO NUNES, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua aprovação no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

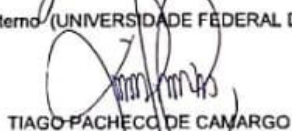
CURITIBA, 19 de Fevereiro de 2020.


GIOVANA GIOPPO NUNES

Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)


JOÃO BATISTA MARQUES NOVO

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)


TIAGO PACHECO DE CAMARGO

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ)

Dedico este trabalho aos meus pais

Com amor, Gabriel

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Márcia e Odair, por todo amor, carinho e compreensão durante este período, sem o apoio de vocês, esse trabalho não existiria;

A minha orientadora, Profa. Dra. Giovana Gioppo Nunes, por me acolher sob sua orientação, por toda a ajuda, ensinamentos e paciência durante este período;

Aos meus coorientadores Prof. Dr. Eduardo Lemos de Sá e Profa. Dra. Jaísa Fernandes Soares pelos ensinamentos e auxílio na elaboração deste trabalho;

À Profa. Dra. Fabiane G. de Moraes Rego e à Dra. Graciele Cristiane More Manica por nos criarem a oportunidade de colaboração, pelos treinamentos e ensinamentos em todos os estudos biológicos;

À Profa. Dra. Tatiana Renata Gomes Simões pela correção projeto de mestrado e do relatório anual;

Ao Prof. Dr. Ronny R. Ribeiro e à Profa. Dra. Tatiana Renata Gomes Simões por todas as sugestões e questionamentos durante o exame de qualificação;

Ao Prof. Dr. João Batista Marques Novo e ao Prof. Dr. Tiago Pacheco de Camargo por aceitarem avaliar este trabalho e por todas as contribuições realizadas na defesa da dissertação;

À Profa. Dra. Caroline Da Ros Montes D'Oca e a técnica Ana C. Q. Marques pela obtenção dos espectros de RMN de ^1H e de ^{51}V dos compostos deste trabalho;

À Ma. Francielli S. Santana pela coleta de dados e pelo treinamento para o refinamento das estruturas de raios X aqui apresentadas;

Ao Dr. Siddhartha Om Kumar Giese pelo treinamento na montagem das figuras ORTEP apresentadas neste trabalho;

À Ma. Kahoana Postal e à Ma. Juliana Missina pela obtenção dos espectros de RPE, pelo apoio no laboratório e no tratamento de dados;

Ao Dr. Danilo Stinghen, ao M. José Severiano e a Luana Camargo pela ajuda e auxílio nas simulações dos RPE;

Ao técnico Daniel Costa pelo treinamento e apoio constante no manuseio do DRX de pó;

Ao Ângelo Roberto dos Santos Oliveira pelas análises termogravimétricas;

À Ma. Franciane Silva Beltramin de Castro pelo treinamento para utilização do espectrofotômetro UV-Vis-NIR;

À Grazielli da Rocha pelo treinamento para uso do espectrofotômetro para coleta dos espectros de absorção no infravermelho;

Ao técnico Luis Gustavo de Matos dos Santos pelos espectros Raman obtidos;

À Ma. Rubia C. R. Bottini pelas dosagens de vanádio realizadas no LAMAQ (Laboratório Multiusuários de Análise Química) localizado na Universidade Tecnológica Federal do Paraná – UTFPR.

Aos demais técnicos do Departamento de Química da Universidade Federal do Paraná pela manutenção da infraestrutura dos laboratórios e pelo auxílio com material ou análises sempre que necessário;

Aos professores do Departamento de Química da Universidade Federal do Paraná por toda a contribuição para minha formação tanto durante este período de mestrado quanto durante a graduação;

À Milena Toporovicz pelo companheirismo, amizade, compreensão, carinho e muita paciência em todos os momentos;

Aos amigos dos laboratórios de Bioinorgânica, de Síntese Inorgânica e de Raios X de Monocristal: José Severiano, Juliana Missina, Kahoana Postal, Rubia Bottini, Luiza Budel Paes Leme, Guilherme Augusto Barbosa, Francielli Santana, Luana Camargo, Matheus Mendes, Siddhartha Om Kumar Giese, Matteo Briganti e Danilo Stingham pelas conversas, amizade e aprendizado que todos me proporcionaram ao longo desses dois anos;

Aos professores, técnicos e colegas do departamento de Farmácia por todo auxílio nos ensaios biológicos;

Aos meus amigos da graduação do Departamento de Química, que estão comigo desde a primeira aula de química geral e que contribuíram para o meu trabalho com sua amizade e apoio: Geovane Arruda, Leonardo Nascimento, Matheus Ferri, Estefano Poletto, Kelvin de Oliveira, João Pedro, Caprici Matzembacher Fernandes, Bruna Hryniewicz, Beatriz Valença e Camila Kimie;

À Fundação Araucária e ao CNPq pelo financiamento;

À Universidade Federal do Paraná (UFPR) e em especial ao Programa de Pós-graduação em Química (PPGQ) pelo acolhimento e suporte para realizar este trabalho;

A todos que contribuíram direta ou indiretamente para este trabalho, muito obrigado!

“ No fim tudo dá certo, e se não deu certo é porque ainda não chegou ao fim.”

- John Lennon

RESUMO

Desde a década de 1970, as propriedades insulinomiméticas de compostos de vanádio começaram a ganhar cada vez mais atenção como drogas antidiabética em potencial. Neste trabalho são descritas as sínteses e caracterizações de dois compostos de vanádio inéditos e foi avaliado o efeito destes compostos sobre a captação da glicose por células de HepG2 *in vitro*. A reação entre V_2O_5 , ácido oxálico e 2-metil-2,4-pentanodiol, *mpd*, (1:3:1), na presença de trietilamina, avaliando-se condições diferentes, produziram dois produtos cristalinos, um azul-claro esverdeado (**V₂**) e outro verde-escuro (**V₁₄**). Os produtos foram caracterizados no estado sólido e em solução por análises difratométricas (DRX-monocristal e DRX de pó), análise elementar, TG e por métodos espectroscópicos (RMN de ^{51}V , IV, Raman, RPE e espectroscopia eletrônica (UV/Vis)). A estrutura do **V₂** corresponde ao complexo binuclear $(Et_3NH_4)_2[(VO)_2(OH_2)_2(ox)_3]$ contendo vanádio(IV) em geometria octaédrica distorcida. O **V₁₄** corresponde a $(Et_3NH)_4[V^{V}_{10}V^{IV}_{14}O_{32}(mpd)_2(ox)]$, um polioxovanadato de valência mista de estrutura do tipo gaiola aberta encapsulando um ânion oxalato. O **V₁₄** representa um novo grupo estrutural na química dos polioxometalatos e pertence à classe II da classificação de intervalência de Robin e Day. As citotoxicidades do **V₂** e do **V₁₄** foram avaliadas pelo método de redução do MTT nos tempos de 24 e 48 h. O valor de IC_{50} do **V₁₄** diminuiu de 41,12 para 7,58 $\mu\text{Mol L}^{-1}$, enquanto para o **V₂** o valor aumentou de 17,34 para 56,11 $\mu\text{Mol L}^{-1}$, mostrando que para este composto a toxicidade diminui com o tempo. Baseado nos estudos de viabilidade celular, as concentrações de 0,5 e 0,1 $\mu\text{Mol L}^{-1}$ do **V₂** e do **V₁₄** foram escolhidas para os ensaios de captação do 2-NBDG (2-desoxi-2-((7-nitro-2,1,3-benzoxadiazol-4-il)amino)), um análogo fluorescente da glicose. As análises por citometria de fluxo mostraram resultados promissores para o **V₂** em meio hiperglicêmico, levando a internalização do 2-NBDG acima de 90%, enquanto o **V₁₄** não alterou a porcentagem de captação comparada ao controle. As reatividades do **V₂** e do **V₁₄** foram avaliadas em meio de cultura DMEM, por técnicas espectroscópicas de RMN de ^{51}V e RPE e a natureza das espécies químicas formadas foram discutidas.

Palavras-chave: Vanádio; Polioxovanadato; Valência mista; Diabetes Mellitus; HepG2.

ABSTRACT

Since the 1970's the insulin-mimetic property of vanadium compounds has been receiving attention to be used as antidiabetic drugs. The present work describes the synthesis and characterisation of two new vanadium compounds and evaluates their effect upon the glucose uptake *in vitro*, using HepG2 cell lines. The reaction between V_2O_5 , oxalic acid and 2-methyl-2,4-pentandiol, mpd, (1:3:1), in the presence of triethylamine, under different conditions produced two crystalline products, one light blue-green (**V₂**) and the other dark green (**V₁₄**). The products were characterised in solid state and solution by diffractometric analysis (Single-crystal and powder XRD), elemental analysis, TG and spectroscopic methods (^{51}V NMR, IR, Raman, EPR and electronic spectroscopy (UV/vis)). The structure of **V₂** corresponds to $(Et_3NH_4)_2[(VO)_2(OH_2)_2(ox)_3]$, a binuclear complex of vanadium(IV), while **V₁₄** is $(Et_3NH)_4[V_{10}^{V}V_4^{IV}O_{32}(ox(mpd)_2)]$, a mixed-valence polyoxovanadate with an open cage structure encapsulating one oxalate anion. **V₁₄** represents a new structural partner in the polyoxometalate chemistry and belongs to the class II of the Robin and Day intervalence classification. The cytotoxicity of **V₂** and **V₁₄** were evaluated by the MTT reduction method at 24 and 48 h. IC_{50} values for **V₁₄** of 41.12 and 7.58 $\mu\text{Mol L}^{-1}$ decrease, while for **V₂** the values of 17.34 and 56.11 $\mu\text{Mol L}^{-1}$ showed that the toxicity decreases in time. Based on the studies of cell viability, the concentrations of 0.5 and 0.1 $\mu\text{Mol L}^{-1}$ of **V₂** and **V₁₄** were chosen for the uptake assay of the 2-NBDG (2-(N-(7-nitrobenz-2-oxa-1,3-diazol-4-yl)amino)-2-deoxyglucose), a fluorescent glucose analog. Flow cytometric analysis showed that in hyperglycemic medium, **V₂** had more promising internalisation effects on the 2-NBDG, reaching uptake values above 90%, while **V₁₄** did not change the uptake percentage compared to the control. The reactivity of **V₂** and **V₁₄** were evaluated in DMEM culture medium by ^{51}V NMR and EPR spectroscopic techniques and the nature of chemical species formed are discussed.

Keywords: Vanadium; Polyoxovanadate; Mixed valence; Diabetes Mellitus; HepG2.

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1. Gráfico de distribuição das espécies de vanádio presentes em solução aquosa em função do pH do meio. (a) Espécies de oxovanádio(IV) na concentração de $0,1 \mu\text{mol L}^{-1}$. (b) Oligômeros de vanádio(V) na presença de NaCl aquoso a $0,01 \text{ mol L}^{-1}$, $[\text{H}_2\text{VO}_4]^- / [\text{HVO}_4]^{2-}$ (V_1 e V_1' respectivamente), $[\text{HV}_2\text{O}_7]^{3-}$ (V_2), $[\text{V}_4\text{O}_{12}]^-$ (V_4), $[\text{V}_5\text{O}_{15}]^-$ (V_5) e $[\text{V}_{10}\text{O}_{28}]^{6-}$ (V_{10}).⁴⁰20
- FIGURA 2. Estruturas dos compostos de vanádio: (a) *bis*(maltolato)oxovanádio(IV) (BMOV);³ (b) *bis*(etilmaltolato)oxovanádio(IV) (BEOV).⁶21
- FIGURA 3. Mecanismo simplificado da ação insulinomimética do vanádio.⁴⁴22
- FIGURA 4. Modos de coordenação comumente obtidos na química de alcóxidos monodentados segundo Bradley, Mehrotra, Rotwell e Singh. (a) modo de coordenação terminal; (b) ponte entre dois centros metálicos e (c) ponte entre três centros metálicos.⁵⁶24
- FIGURA 5. Vários padrões estruturais relatos para alcóxidos metálicos.⁵⁷24
- FIGURA 6. (a) Estrutura do complexo binuclear $[\text{VOCl}[\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OCH}_3]]_2$;⁶⁰ (b) Estrutura do complexo mononuclear $[\text{VO}(\text{VitE})_2(\text{H}_2\text{O})_2]2\text{H}_2\text{O}$;⁶² (c) Estrutura do complexo pentanuclear $[\text{V}_5(\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O})_{10}\text{O}_5]$.⁶³26
- FIGURA 7. Modos de coordenação do vanádio nos estados de oxidação +IV e +V: (a) tetraedro, (b) pirâmide de base quadrada, (c) bipiramidal trigonal, (d) e (e) octaedros.⁶⁶26
- FIGURA 8. Diagrama bola bastão para $(\text{H}_2\text{metf})_3[\text{V}_{10}\text{O}_{28}] \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (*metf* = metformina)¹² onde: vermelho=oxigênio, azul=vanádio, cinza=carbono e violeta=nitrogênio.....27
- FIGURA 9. Variações de nuclearidade dos oxometalatos de vanádio(V) em função do pH do meio.28
- FIGURA 10. Representação de poliedros evidenciando a interconversão entre diferentes polioxovanadatos em função do pH do meio.⁷².....28
- FIGURA 11. Etapas de formação de polioxidovanadatos com ânion (X) encapsulado com 12 centros de vanádio (V). Onde verde escuro = vanádio, vermelho = oxigênio e verde claro = ânion.29
- FIGURA 12. Estruturas representativas de POV com ânions encapsulados evidenciando estruturas pseudoesféricas.^{71,79}30

- FIGURA 13. (a) Estrutura do POV de Lindqvist $[V_6O_{19}]^{2-}$; (b) e (c) POV de Lindqvist funcionalizado com um ligante mono-alcóxido (OR); (d) e (e) POV de Lindqvist funcionalizado com um ligante tris-alcóxido e (f) Estrutura molecular do $V_8O_{14}(H_2taci)_2$. Em ambas estruturas o vanádio está representado em verde, o oxigênio em vermelho, os carbonos em branco e os nitrogênios em azul.32
- FIGURA 14. Estruturas dos pré-ligantes: (a) 2-metil-2,4-pentanodiol (*mpd*); (b) 1,3-butanodiol (1,3-*bd*); (c) 3-cloropropano-1,2-diol (3-*mcpd*).33
- FIGURA 15. Espectro de absorbância do análogo 2-NBDG. No detalhe, a estrutura do 2-NBDG. Adaptado de: <https://www.aatbio.com/products/cell-meter-2-NBDG-glucose-uptake-assay-kit>43
- FIGURA 16. Representação ORTEP de $(Et_3NH_4)_2[V_2O_2(OH_2)_2(ox)_3]$ (**V₂**), com esquema de numeração dos átomos apresentando sua simetria e a ligação de hidrogênio N(1)-H(8)···O(8). Os elipsoides térmicos foram representados com 40% da densidade de probabilidade eletrônica em cada átomo.49
- FIGURA 17. Empacotamento cristalino de **V₂** ao longo do eixo a, mostrando as ligações de hidrogênio que estabilizam a estrutura cristalina do produto.50
- FIGURA 18. Estrutura dos complexos de oxovanádio(IV) com ligantes oxalatos já sintetizados, onde L = H₂O, ox²⁻, OH⁻, Cl⁻, EtO⁻, EtCH₂O⁻, NCS⁻, py.51
- FIGURA 19. Representações ORTEP da estrutura de $(Et_3NH)_4[V_{14}O_{32}(mpd)_2(ox)]$, (**V₁₄**), com esquema de numeração dos átomos enfatizando o oxalato e os *mpd* coordenados. Os elipsoides térmicos foram representados com 40% da densidade de probabilidade eletrônica em cada átomo. Os átomos hidrogenóides não foram incluídos na representação. ..52
- FIGURA 20. (a) Empacotamento cristalino de **V₁₄** ao longo do eixo a: (a) mostrando todas as ligações de hidrogênio e (b) destacando as interações entre os POV. Neste caso os cátions foram omitidos.55
- FIGURA 21. Representação de bolas e bastão do **V₁₄**, destacando-se o ambiente de coordenação dos centros de vanádio(IV). Onde: vermelho = oxigênio; azul = vanádio; cinza = carbono.57

FIGURA 22. Comparações entre as planificações dos seguintes compostos: (a) V_{18} , (b) V_{12} , e (c) produto V_{14} .	59
FIGURA 23. Comparações entre a estrutura do V_{12} e do Produto V_{14} evidenciando: (a) a visão lateral; (b) a visão superior e (c) a visão inferior dos agregado	60
FIGURA 24. Difratoograma de raios X de pó experimental (em preto) em comparação ao difratograma simulado (em vermelho) obtido para a estrutura do produto V_2 .	62
FIGURA 25. Difratoograma de raios X de pó experimental (em preto) em comparação ao difratograma simulado (em vermelho) obtido para a estrutura do produto V_{14} .	63
FIGURA 26. Espectros de absorção na região do infravermelho do V_2 (linha vermelha) e V_{14} (linha preta) em comparação ao do ácido oxálico (H_2Ox – linha azul), registrados em pastilhas de KBr.	64
FIGURA 27. Ampliação dos espectros de absorção na região do infravermelho do V_{14} (linha preta) e do <i>mpd</i> (linha vermelha), registrados em pastilhas de KBr.	64
FIGURA 28. Espectro Raman do produto V_2 .	66
FIGURA 29. Espectro Raman do produto V_{14} (linha preta) em comparação ao material de partida V_2O_5 (linha vermelha).	67
FIGURA 30. Termograma registrado para o V_2 , evidenciando as perdas de massa e as temperaturas em que elas ocorrem.	68
FIGURA 31. Termograma registrado para o V_{14} , evidenciando as perdas de massa e as temperaturas em que elas ocorrem.	69
FIGURA 32. Espectro de RPE em banda X registrado a 77 K para o sólido pulverizado de V_2 (linha preta) e do V_{14} (linha vermelha).	70
FIGURA 33. (a) Espectro de UV/Vis/NIR do produto V_2 em solução aquosa em concentrações de 50 a 20 mmol L ⁻¹ e (b) Diagrama de correlação orbital para a transformação da octaédrica (O_h) para uma octaédrica distorcida (C_1).	71
FIGURA 34. Banda característica de espectros de absorção eletrônica típicos de espécies de valência mista $M^{II}-L-M^{III}$ ou $M^{III}-L-M^{II}$. ⁷³	72

FIGURA 35. Espectro de UV/Vis/NIR de V₁₄ na concentração de 2,0 mmol L ⁻¹ em dmso com sua decomposição (linha azul). A resultante do somatório das bandas decompostas é mostrada pela linha vermelha.	73
FIGURA 36. Estrutura ORTEP do composto [VO(OH ₂) ₃ (ox)]·2H ₂ O, onde ox = oxalato. ⁹⁸	74
FIGURA 37. Espectros de RPE registrados a 77 K para V₂ em solução aquosa variando a concentração de 5,0 a 0,5 mmol L ⁻¹	76
FIGURA 38. Espectro de RPE registrado a 77 K para V₂ em meio de cultura DMEM na concentração de 2,0 mmol L ⁻¹ . Sobreposição dos espectros, simulado (linha vermelha) e experimental (linha preta).concentração de 5,0 a 0,5 mmol L ⁻¹	77
FIGURA 39. Espectro de RPE registrado a 77 K para V₁₄ em dmso na concentração de 2,0 mmol L ⁻¹ . No detalhe, uma ampliação do espectro na região entre 200 e 250 mT onde mostra a ausência de uma transição de campo metade.	78
FIGURA 40. Espectro de RPE registrado a 77 K para V₁₄ em meio de cultura DMEM na concentração de 2,0 mmol L ⁻¹ . Sobreposição dos espectros, simulado (linha vermelha) e experimental (linha preta).....	79
FIGURA 41. Espectro de RMN de ⁵¹ V do produto V₁₄ em dmso-d ₆ na concentração de 2,0 mmol L ⁻¹	80
FIGURA 42. Espectro de RMN de ⁵¹ V do produto V₁₄ em DMEM na concentração de 2,0 mmol L ⁻¹ . As espécies identificadas foram: “V ₁ ” = H ₂ VO ₄ ⁻ , “V ₂ ” = H ₂ V ₂ O ₇ ²⁻ , “V ₄ ” = V ₄ O ₁₂ ⁴⁻ e “V ₅ ” = V ₅ O ₁₅ ⁵⁻ , respectivamente.	81
FIGURA 43. Curvas do ensaio de MTT com suas respectivas IC ₅₀ indicadas para os produtos V₂ e V₁₄ em 24 e 48 h.....	83
FIGURA 44. Curva de padronização da captação da Glicose: o resultado mostra a porcentagem da mediana de fluorescência da linhagem HepG2 nas diferentes concentrações de 2-NBDG (10 μMol L ⁻¹ (azul), 20 μMol L ⁻¹ (laranja), 30 μMol L ⁻¹ (cinza) e 50 μMol L ⁻¹ (verde), para as concentrações de 5,0 e 55 mMol L ⁻¹ de glicose. Os erros p são menores do que 0,0001.....	86
FIGURA 45. Porcentagem de células HepG2 viáveis apresentados na forma de média e desvio padrão após tratamento com diferentes concentrações (μMol L ⁻¹) dos produtos V₂ (barras em azul) e V₁₄	

(barras em verde) após 24 h de incubação. Os controles foram cultivados sem a adição dos compostos de vanádio (CONT, barras pretas). Os dados foram obtidos pelo método de redução do MTT. 87

FIGURA 46. Intensidade de Captação do 2-NBDG apresentados na forma de média e desvio padrão nas condições de cultivo normal (*Normal*, 5,0 mMol L⁻¹ de glicose, hiperglicêmico (*Hiper*, 55 mMol L⁻¹ de glicose), hiperglicêmico com adição de insulina (100 nMol mL⁻¹, *Hiper+insulina*), e os diferentes tratamentos com os compostos de vanádio em meio hiperglicêmico: barras azuis, **V₂** (0,5 e 0,1 μMol L⁻¹, *Hiper+V₂*) e barras verdes, **V₁₄** (0,5 e 0,1 μMol L⁻¹, *Hiper+V₁₄*).88

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. LISTA DE REAGENTES UTILIZADOS EM TODAS AS ETAPAS DESTE TRABALHO E ESPECIFICAÇÕES DO FABRICANTE	37
TABELA 2. TEMPOS DE REAÇÃO, PRODUTOS E RENDIMENTOS DE REAÇÃO NA PROPORÇÃO BASE DIOL (1:1).....	47
TABELA 3. DADOS CRISTALOGRAFÍCOS E DE REFINAMENTO PARA $(\text{Et}_3\text{NH}_4)_2[(\text{VO})_2(\text{OH}_2)_2(\text{ox})_3]$ (V₂) e $(\text{Et}_3\text{NH}_4)_4[\text{V}_{14}\text{O}_{32}(\text{mpd})_2(\text{ox})]$ (V₁₄) .	48
TABELA 4. COMPRIMENTOS DE LIGAÇÃO (Å) E ÂNGULOS (°) SELECIONADOS PARA $(\text{Et}_3\text{NH}_4)_2[\text{V}_2\text{O}_2(\text{OH}_2)_2(\text{ox})_3]$, (V₂).....	50
TABELA 5. COMPRIMENTO (Å) E ÂNGULO (°) DAS LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO ENVOLVENDO $(\text{Et}_3\text{NH}_4)_2[(\text{VO})_2(\text{OH}_2)_2(\text{ox})_3]$ V₂	51
TABELA 6. COMPRIMENTOS DE LIGAÇÃO (Å) E ÂNGULOS (°) SELECIONADOS PARA $(\text{Et}_3\text{NH}_4)_4[\text{V}_{14}\text{O}_{32}(\text{mpd})_2(\text{ox})]$, V₁₄	53
TABELA 7. COMPRIMENTOS (Å) E ÂNGULOS (°) DAS LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO ENVOLVENDO $(\text{Et}_3\text{NH}_4)_4[\text{V}_{14}\text{O}_{32}(\text{mpd})_2(\text{ox})]$ V₁₄	56
TABELA 8. VALORES CALCULADOS PARA CADA CENTRO DE VANÁDIO DO PRODUTO V₁₄	57
TABELA 9. RESULTADOS DE ANÁLISE ELEMENTAR PARA OS PRODUTOS V₂ e V₁₄	61
TABELA 10. ATRIBUIÇÃO TENTATIVA DAS BANDAS REGISTRADAS (cm^{-1}) NOS ESPECTROS DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRATERMELHO OBTIDOS PARA V₂ E V₁₄	65
TABELA 11. ATRIBUIÇÃO TENTATIVA DAS BANDAS REGISTRADAS (cm^{-1}) NOS ESPECTROS DE ESPALHAMENTO RAMAN OBTIDOS PARA V₂ E V₁₄	67
TABELA 12. PARÂMETROS DE RPE EM BANDA X PARA A ESPÉCIE MONONUCLEAR DETECTADA A 77 K EM SOLUÇÕES AQUOSAS, EM DMEM PARA OS PRODUTOS V₂ E V₁₄ ; E PARA O ÍON OXOVANÁDIO(IV)	79
TABELA 13. ESPÉCIES DE VANÁDIO GERADAS A PARTIR DO V₁₄ EM DMSO E DMEM	82
TABELA 14. VALORES DE IC_{50} EM $\mu\text{Mol L}^{-1}$ POR COMPOSTO E POR CENTROS DE VANÁDIO NOS TEMPOS DE 24 E 48 HORAS	83

TABELA 15. VALORES DE IC ₅₀ EM $\mu\text{Mol L}^{-1}$ EM COMPOSTOS DE VANÁDIO .	84
TABELA 16. RELAÇÃO DA RAZÃO (ω) OBTIDA PELA CONCENTRAÇÃO DO 2-NBDG.....	86

LISTA DE ESQUEMAS

ESQUEMA 1. Fluxograma da reação de redução do V_2O_5 por ácido oxálico seguida da adição dos dióis: <i>mpd</i> ; <i>1,3-bd</i> e <i>3-mcpd</i> e trietilamina conduzida por 2 h.	39
ESQUEMA 2. Fluxograma da reação de redução do V_2O_5 por ácido oxálico seguida da adição do <i>mpd</i> e trietilamina conduzida por 30 min.	40
ESQUEMA 3. Conversão do sal MTT para o produto Formazana.	41
ESQUEMA 4. Clivagem oxidativa aeróbica de dióis originando os correspondentes derivados de carbonila.	75
ESQUEMA 5. Mecanismo proposto de transferência de elétrons — transferência de oxigênio (ET-OT) para a clivagem oxidativa de carbono-carbono com VO_2^+ de um intermediário de reação. ¹³⁵	75

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

OMS	Organização Mundial de Saúde
DCNT	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
PTPase	Proteína Tirosina Fosfatase
VOSO ₄	Sulfato de vanadila
BMOV	bis(maltolato)oxovanádio(IV)
BEOV	bis(etilmaltolato)oxovanádio(IV)
ISO	Órgão Internacional de Padronização (do inglês International Standard Organization)
ERO	Espécies Reativas de Oxigênio
HepG2	Linhagem de hepatoblastoma humano
MTT	Brometo de [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio]
2-NBDG	2-desoxi-2-((7-nitro-2,1,3-benzoxadiazol-4-il)amino)
PBS1X	Solução tampão fosfato-salino
V ₂ O ₅	Pentóxido de vanádio
POV	Polioxovanadato
POM	Polioxometalato
V ₆	Hexavanadato
V ₁₀	Decavanadato
V ₁₂	Dodecavanadato
V ₁₃	Tridecavanadato
V ₁₈	Octadecavanadato
CCDC	Banco de dados cristalográficos de Cambridge (do inglês Cambridge Crystallographic Data Centre)
IV	Espectroscopia na região do infravermelho
RMN	Ressonância magnética nuclear
RPE	Ressonância paramagnética eletrônica
TG	Análise termogravimétrica
<i>mpd</i>	2-metil-2,4-pentanodiol
<i>1,3-bd</i>	1,3-butanodiol
<i>3-mcpd</i>	3-cloropropano-1,2-diol
H ₂ ox	ácido oxálico
DRX	Difratometria de raios X

SHELXS Programa para refinamento de estruturas obtidas por difração de raios X de monocristal

ORTEP Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot (gráfico de elipsoides térmicas)

SVL Somatória da valência de ligação (do inglês BVS - Bond Valence Sum)

LISTA DE SÍMBOLOS

ν	Estiramento vibracional
δ	Deformação vibracional
τ	Parâmetro tau
ϵ	Absortividade molar
δ	Deslocamento químico
Σ	Somatório de números

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	17
2.1 DIABETES MELLITUS E O USO DO VANÁDIO	17
2.2 VANÁDIO COMO ELEMENTO BIOLOGICAMENTE RELEVANTE	18
2.3 COMPLEXOS DE VANÁDIO COMO INSULINOMIMÉTICOS	20
2.4 MÉTODOS DE ESTUDOS DE COMPOSTOS DE VANÁDIO COMO INSULINOMIMÉTICOS: "IN VIVO" VERSUS "IN VITRO"	22
2.5 QUÍMICA DE ALCÓXIDOS E OXOALCÓXIDOS DE VANÁDIO	24
2.6 QUÍMICA DE POLIOXOVANADATOS	26
2.7 CARACTERÍSTICAS DOS POLIOXIDOVANADATOS FUNCIONALIZADOS	31
3 OBJETIVOS.....	33
3.1 OBJETIVO GERAL	33
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	33
4 MATERIAIS E MÉTODOS	34
4.1 DESCRIÇÃO DA APARELHAGEM E TÉCNICAS EXPERIMENTAIS	34
4.1.1 Análise elementar.....	34
4.1.2 Dosagem de vanádio.....	34
4.1.3 Espectroscopia de absorção a região do infravermelho (IV)	35
4.1.4 Ressonância paramagnética eletrônica (RPE)	35
4.1.5 Espectroscopia eletrônica na região do ultravioleta visível e infravermelho próximo (UV/Vis/NIR)	35
4.1.6 Ressonância magnética nuclear (RMN) de ⁵¹ V	35
4.1.7 Difratometria de raios X de monocristal (DRX de monocristal)	35
4.1.8 Difratometria de raios X de pó (DRX de pó)	36
4.1.9 Análise termogravimétrica (TG).....	36
4.2 CONDIÇÕES EXPERIMENTAIS E GENERALIDADES	36
4.2.1 Purificação da água.....	36
4.2.2 Preparo do material	37
4.2.3 Ensaio biológicos.....	37
4.3 REAGENTE E SOLVENTES	37
4.3.1 Preparação dos reagentes biológicos	38
4.4 SÍNTESES.....	38

4.4.1 Reação de redução do V_2O_5 com ácido oxálico seguida da adição dos dióis: <i>mpd</i> ; <i>1,3-bd</i> e <i>3-mcpd</i> conduzidos por 2 h de reação	38
4.4.2 Reação de redução do V_2O_5 com ácido oxálico seguida da adição de <i>mpd</i> por 30 min de reação	39
4.5 AVALIAÇÃO DO EFEITO ANTIDIABÉTICO DOS COMPOSTOS DE VANÁDIO <i>IN VITRO</i>	40
4.5.1 Linhagem celular HepG2.....	40
4.5.2.1 Avaliação da citotoxicidade pelo método de redução do MTT.....	41
4.5.2.1.1 Protocolo para determinar a viabilidade celular da HepG2: ensaio de redução do MTT	42
4.5.2.2 Medidas de fluorescência por citometria de fluxo e protocolo do ensaio de captação do 2-NBDG	42
4.5.2.3 Padronização da curva de captação do análogo da D-glucose 2-NBDG	43
4.5.2.4 Ensaio de captação do 2-NBDG na presença dos compostos de vanádio	
44	
4.5.3 Análises Estatísticas	44
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES	46
5.1 METODOLOGIA EMPREGADA NAS SÍNTESES	46
5.2 CARACTERIZAÇÃO DOS PRODUTOS COORDENADOS AOS DIÓIS	48
5.2.1 Análise por difração de raios X de monocristal	48
5.2.1.1 Estrutura de $(Et_3NH_4)_2[(VO)_2(OH_2)_2(ox)_3]$ (V₂)	49
5.2.1.2 Estrutura de $(Et_3NH_4)_4[V_{14}O_{32}(mpd)_2(ox)]$ (V₁₄).....	51
5.2.2 Somatório da valência de ligação (SVL) no V₁₄	56
5.2.3 Análise dos padrões estruturais presentes na estrutura do V₁₄	58
5.2.4 Análise elementar.....	61
5.2.5 Difractometria de raios X de pó	62
5.2.6 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV)	63
5.2.7 Espectroscopia Raman	65
5.2.8 Análise Termogravimétrica (TG)	67
5.2.9 Ressonância paramagnética eletrônica (RPE).....	69
5.2.10 Caracterização por espectroscopia eletrônica na região do ultravioleta-visível (UV/Vis/NIR).....	70
5.3 TENTATIVA DE RACIONALIZAÇÃO DAS SÍNTESES	73
5.4 ESTUDOS DE REATIVIDADE DE V₂ E V₁₄ EM SOLUÇÃO	76

5.4.1 Ressonância magnética nuclear de ^{51}V de V_{14}	80
5.5 SÍNTESE DA ESPECIAÇÃO DO PRODUTO V_{14} (DMSO X DMEM)	81
5.6 AVALIAÇÃO DA CITOTOXICIDADE DOS COMPOSTOS DE VANÁDIO PELO MÉTODO DE REDUÇÃO DO MTT	82
5.7 AVALIAÇÃO DO EFEITO ANTIDIABÉTICO DOS COMPOSTOS DE VANÁDIO <i>IN VITRO</i>	85
5.7.1 Padronização da curva de captação do 2-NBDG.....	85
5.7.2 Escolha da concentração do V_2 e do V_{14} para o estudo de captação do 2- NBDG	86
5.7.3 Ensaios de captação do 2-NBDG pelas células de HepG2 tratadas com os produtos V_2 e V_{14}	87
6 CONCLUSÃO	90
7 REFERÊNCIAS.....	92
ANEXO 1 – GRÁFICOS DE CITOTOXICIDADE DO V_2 E DO V_{14}	101
ANEXO 2 – TABELA CRISTALOGRÁFICA DO PRODUTO V_2.....	102
ANEXO 3 – TABELA CRISTALOGRÁFICA DO PRODUTO V_{14}	110

1 INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus é uma doença caracterizada pela elevação da glicose no sangue (hiperglicemia). Pode ocorrer devido a defeitos na secreção (tipo 1) ou na ação do hormônio insulina (tipo 2), que é produzido no pâncreas, pelas chamadas células β .¹ A administração da insulina de forma injetável é fundamental para os pacientes portadores de diabetes, porém este tratamento doloroso e caro, pode ser substituído pela ingestão oral de antidiabéticos, como a metformina, um antidiabético comercializável que atua no tratamento do diabetes tipo 2,² e em sistemas inorgânicos contendo zinco(II) ou vanádio(IV e V),^{3,4} onde os compostos de vanádio têm apresentado resultados mais promissores.⁴

O BMOV,⁵ foi o primeiro complexo de vanádio a ter sucesso como potencializador da ação da insulina, e o BEOV, o único complexo testado em humanos.⁶ Uma classe que vem despertando grande interesse em estudos farmacológicos é a dos polioxovanadatos (POV). Entre eles, o mais estudado é o ânion decavanadato, $[H_nV_{10}O_{28}]^{(6-n)-}$ (V_{10}) por interagir com diversos alvos biológicos e por sua ação anticâncer,⁷ antibiótica,⁸ antiviral⁹ e antidiabética.¹⁰ As associações entre $V_{10} - (H_2metf)_3(V_{10}O_{28}) \cdot 8H_2O$ com o cátion metformínio potencializa as ações antidiabética “*in vivo*” quando comparados aos componentes isolados, como a metformina e a insulina.^{11,12}

Os POV podem ser estruturalmente e quimicamente modificados pela substituição dos átomos de oxigênio em ponte ou terminais no esqueleto do POV por ligantes orgânicos.¹³ Entre as vantagens da funcionalização do POV com ligantes orgânicos, destaca-se o aumento da lipossolubilidade, resultando em uma maior biodisponibilidade *in vivo*, quando comparada ao íon vanadato.¹⁴

Embora muitos estudos tenham sido realizados *in vivo*, usando ratos como modelo, atualmente tem-se a recomendação de que os primeiros ensaios sejam realizados *in vitro*. Desta forma, no presente trabalho busca-se sintetizar compostos de vanádio funcionalizados com ligantes quelantes como o oxalato e os dióis previamente selecionados, e avaliar seu potencial antidiabético avaliando sua influência na captação da glicose empregando células da linhagem HepG2.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 DIABETES MELLITUS E O USO DO VANÁDIO

O diabetes mellitus, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), caracteriza-se por um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos, resultante da hiperglicemia causada por defeitos da ação da insulina, na secreção da insulina ou em ambas.¹⁵ A insulina é um hormônio produzido pelo pâncreas, composto por 51 aminoácidos, e que possui importância vital na transformação dos alimentos em energia, pois é responsável por promover a entrada de glicose nas células. O diabetes é uma das quatro doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) identificadas como prioritárias para intervenção pela OMS e está incluída no Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das DCNT.¹⁶

Os diabetes mais comumente estudados são os do tipo 1 e 2. O diabetes do tipo 1 se manifesta geralmente em crianças e adolescentes, e origina-se no processo de destruição autoimune das células β pancreáticas, que são responsáveis pela biossíntese e secreção da insulina. Os pacientes do diabetes tipo 1 são ditos insulino dependentes, ou seja, eles necessitam da reposição constante de insulina.¹⁷ O tipo 2 é causado pelo envelhecimento, obesidade relacionada ao estilo de vida, estresse e por fatores externos,¹⁸ possuindo abrangência de 90 a 95% dos casos,¹⁹ e acaba se desenvolvendo a partir de uma resistência à ação da insulina, ocasionando uma menor captação de glicose pelos músculos e tecido adiposo, acentuando a liberação de glicose pelo fígado.²⁰ O tratamento pode ser medicamentoso, ou através da injeção de insulina, dependendo do avanço da doença.

No Brasil, a população de pessoas com diabetes é estimada em 13 milhões, com o país ocupando a 4ª posição no ranking mundial, atrás de China, Índia e Estados Unidos. Segundo o Ministério da Saúde, entre 2006 e 2017, foi apontado um aumento de casos em 54% entre os homens e 28% entre as mulheres, destacando-se o incremento nas pessoas com mais de 65 anos. No país, o percentual de casos de diabetes passou de 5,5% para 8,9% e as capitais com maior e menor índice de casos foram o Rio de Janeiro e Palmas, respectivamente.²¹

Quando não tratado, o diabetes pode causar complicações como disfunção e insuficiência renal, problemas cardíacos e retinopatia diabética (defeito funcional

da retina que frequentemente induzem a cegueira). Deste modo, a administração da insulina de forma injetável é fundamental para os pacientes portadores de diabetes tipo 1, e para 40% dos portadores de diabetes tipo 2. Isto se deve ao fato de que os peptídeos atualmente utilizados não podem ser incorporados por via oral devido à sua degradação no trato gastrointestinal.²² Este tratamento doloroso e caro, pode ser substituído pela ingestão oral de antidiabéticos, como a metformina, um antidiabético comercializável que atua no tratamento de diabetes tipo 2.²³ A metformina é um dos poucos antidiabéticos que não provocam hipoglicemia (baixos níveis de glicose no sangue), porém, apresenta efeitos adversos mais frequentes do que a maior parte dos outros antidiabéticos, dentre eles, um desconforto gastrointestinal.²³ Uma alternativa de ingestão via oral, se dá pelo uso de mimetizadores de insulina - substâncias que facilitam a entrada de glicose nas células e em sua absorção pelos músculos.

Estudos de suplementação alimentar com sais de selênio, cromo, zinco e vanádio, realizados em ratos e em humanos, mostraram que, a administração destes elementos em pequenas doses melhora os perfis glicêmico e lipídico, auxiliando no controle do diabetes tipo 2.²⁴ Estudos mais avançados com mimetizadores de insulina baseados em sistemas inorgânicos contendo zinco(II) ou vanádio(IV e V) vêm sendo realizados ao longo dos anos,^{3,4} onde os compostos de vanádio têm apresentado resultados mais promissores.⁴ Em humanos, o nível limite para a toxicidade do elemento é estimado de 10-20 mg por dia,²⁵ sendo a alimentação a principal fonte de exposição para a população em geral, apesar de a maioria dos alimentos possuírem baixas concentrações deste elemento ($< 1 \text{ ng g}^{-1}$). A baixa absorção de sais de vanádio no trato gastrointestinal e sua excreção nos rins é relativamente rápida, com um tempo de meia-vida de 20-40 h na urina, tendo sido esse, um grande atrativo para o uso deste metal em sistemas de interesse farmacológico.³

2.2 VANÁDIO COMO ELEMENTO BIOLOGICAMENTE RELEVANTE

O vanádio é um metal pertencente à primeira série de transição, que não é encontrado livre na natureza, mas que está presente em dezenas de minerais.^{26,27} O vanádio pode apresentar estados de oxidação variando de -I a +V, sendo capaz de formar complexos com número de coordenação entre 4 e 8.²⁸ No meio biológico,

este elemento ocorre nos estados de oxidação mais altos, geralmente na forma do cátion vanadila ($V^{IV}O^{2+}$) ou do par redox $H_2V^VO_4/V^{IV}O^{2+}$.²⁹

O vanádio é essencial para diversas espécies de algas verdes (*Scenedesmus obliquus* e *Chlorella pyrenoidasa*), algas verde-amarelas (*Bumilleriopsis filiformis*) e algas marrons (*Fucus spiralis*).²⁷ Em animais superiores, o primeiro relato de essencialidade do elemento foi publicado na década de 70, pois a oferta de níveis do elemento menores do que 100 ppb ao dia na dieta de ratos e pintos,³⁰ levou a um crescimento corporal reduzido dos animais.²⁷ Em humanos, a essencialidade ainda não foi comprovada,^{10,31} no entanto, acredita-se que a sua deficiência³² pode acabar gerando uma má formação óssea³³ e mau funcionamento no metabolismo de glicose e lipídios.^{3,31,34,35} Apesar do vanádio possuir efeitos positivos em vários mecanismos, sua concentração muito alta em um organismo pode prejudicar as principais funções dos órgãos.²⁷

Ainda no final da década de 70, o interesse na química bioinorgânica do vanádio aumentou muito após a descoberta de que os íons ortovanadato (VO_4^{3-}) são potentes inibidores de enzimas Na^+ , K^+ -ATPases,³⁶ devido à similaridade química com o ânion fosfato (PO_4^{3-}). A versatilidade catalítica do elemento tornou-se evidente, após os relatos de que ele está presente no sítio ativo de enzimas que atuam em processos de oxidação, como as bromoperoxidases,³⁷ quanto em processos de redução, como na nitrogenase alternativa de vanádio.¹⁰ Desta forma, nas últimas décadas, a química de compostos de coordenação baseados em vanádio, foi marcada pelo desenvolvimento de sistemas-modelo estruturais e/ou funcionais dos cofatores.³⁷

Os primeiros compostos de vanádio avaliados em seu potencial como metalodrogas foram sais simples baseados nos ânions meta- e ortovanadato (VO_3^- , VO_4^{3-}) e no sulfato de vanadila ($VOSO_4$).³⁸ Os relatos iniciais da interação da espécie vanadila (VO^{2+}) com aminoácidos, apresentaram uma grande taxa de hidrólise destes compostos, resultando em sua extensiva especiação.³⁹ As espécies de oxovanádio(IV e V) presentes em solução, participam de equilíbrios delicados que variam em função da concentração de vanádio, da temperatura, da força iônica e do pH do meio (FIGURA 1).⁴⁰

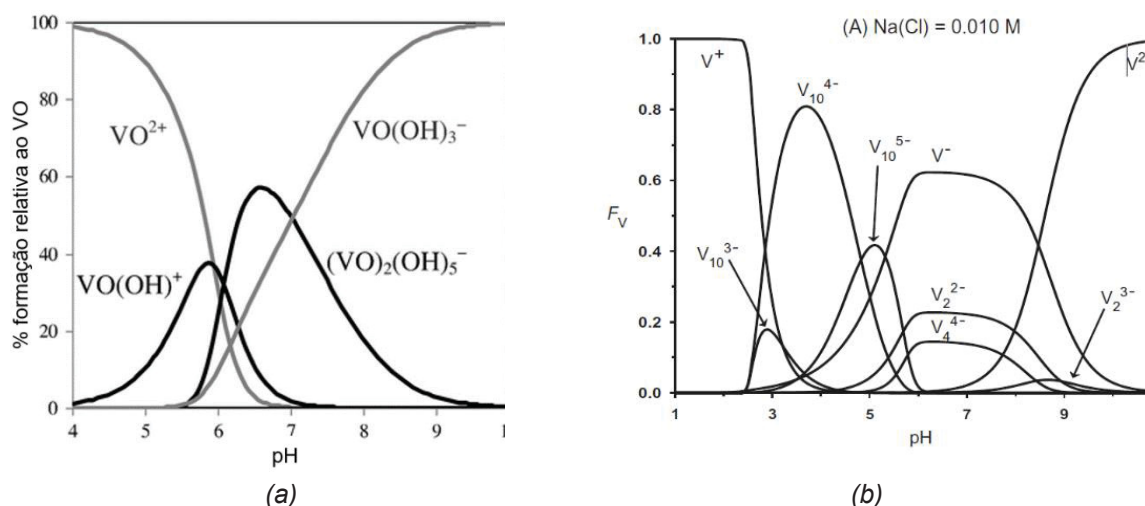


FIGURA 1. Gráfico de distribuição das espécies de vanádio presentes em solução aquosa em função do pH do meio. (a) Espécies de oxovanádio(IV) na concentração de $0,1 \mu\text{mol L}^{-1}$. (b) Oligômeros de vanádio(V) na presença de NaCl aquoso a $0,01 \text{ mol L}^{-1}$, $[\text{H}_2\text{VO}_4]^- / [\text{HVO}_4]^{2-}$ (V_1 e V_1' respectivamente), $[\text{HV}_2\text{O}_7]^{3-}$ (V_2), $[\text{V}_4\text{O}_{12}]^-$ (V_4), $[\text{V}_5\text{O}_{15}]^-$ (V_5) e $[\text{V}_{10}\text{O}_{28}]^{6-}$ (V_{10}).⁴⁰

Mais recentemente, complexos com ligantes orgânicos e polioxoânions, passaram a ser investigados em suas ações anticâncer,⁷ antibiótica,⁸ antiviral⁹ e antidiabética.¹⁰ Famílias de complexos contendo bases de Schiff, maltolatos, acetilacetatos, vanadocenos e peroxocomplexos tem sido extensivamente avaliados para diferentes atividade biológica,^{41,42} no entanto, mesmo em complexos, a perda e troca de ligantes não pode ser evitada devido à alta oxofilicidade e labilidade do vanádio em estados de oxidação altos, e de sua tendência a sofrer reações de hidrólise para gerar as espécies representadas de forma simplificada na FIGURA 1.⁴⁰

2.3 COMPLEXOS DE VANÁDIO COMO INSULINOMIMÉTICOS

Efeitos semelhantes ao da insulina foram inicialmente demonstrados *in vivo* pela adição de Na_3VO_4 à água consumida por ratos com diabetes induzida por estreptozotocina.⁴³ Mais tarde, os vanadatos parcialmente solúveis foram substituídos por VOSO_4 , resultando em efeitos colaterais mais amenos.^{14,38} Desde então, diversos complexos foram sintetizados, buscando melhorar o desempenho do vanádio como agentes antidiabéticos e viabilizar um uso seguro do elemento.³

O *bis*(maltolato)oxovanádio(IV), conhecido como BMOV (FIGURA 2a),⁵ foi o primeiro complexo de vanádio a ter sucesso como potencializador da ação da insulina. Uma análise detalhada das estruturas dos compostos mais promissores,

revela a predominância de oxocomplexos de vanádio(IV), com ligantes quelantes contendo oxigênio e nitrogênio como átomos doadores.³

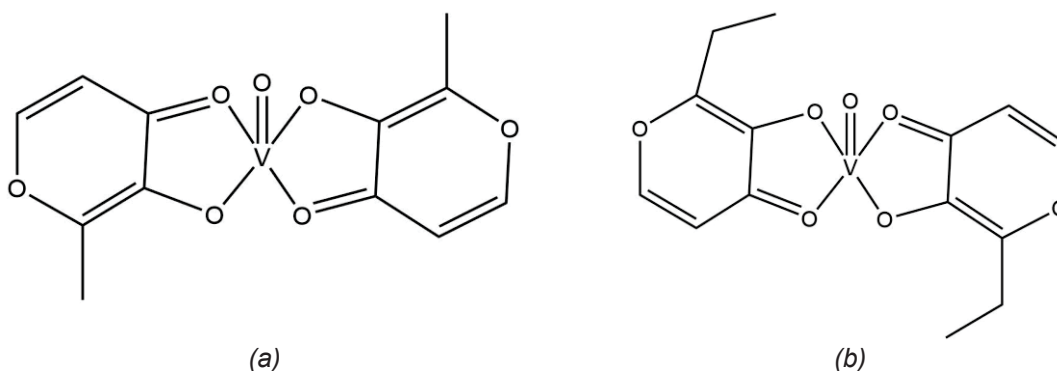


FIGURA 2. Estruturas dos compostos de vanádio: (a) *bis*(maltolato)oxovanádio(IV) (BMOV);³ (b) *bis*(etilmaltolato)oxovanádio(IV) (BEOV).⁶

O complexo *bis*(etilmaltolato)oxovanádio(IV), BEOV (FIGURA 2b), foi o único complexo testado em humanos, na primeira década do século XXI.⁶ Os resultados da fase de triagem clínica-I demonstraram que a administração segura encontra-se na faixa de 10 a 90 mg ao dia e que, a absorção é 3 vezes maior e 30 vezes mais rápida do que a do sulfato de vanadila.¹⁴ A fase de triagem clínica-II resultou em uma boa tolerância ao vanádio quando os pacientes foram tratados por 28 dias com doses de BEOV de 20 mg, que corresponde a 3 mg do metal. No entanto, estes estudos foram abandonados após o surgimento de problemas renais em alguns dos pacientes.⁶

Os compostos de vanádio mencionados acima podem ser vistos como pró-drogas, uma vez que, em mamíferos, o metal é oxidado e os ligantes são dissociados antes que o vanádio exerça sua ação antidiabética (FIGURA 3). Estudos no trato intestinal, sangue e em células de mamíferos, sugerem que a espécie ativa mais provável seja o ânion $\text{H}_2\text{V}^{\text{V}}\text{O}_4^-$ e que este seja o produto da biotransformação dos complexos de vanádio.⁴ A capacidade do vanadato de interagir e inibir a proteína tirosina fosfatase (PTPase) é de interesse para o desenvolvimento de tratamentos do diabetes mellitus com compostos de vanádio. A PTPase desativa o receptor de insulina através da desfosforilação da tirosina do receptor intracelular. A insulina, quando disponível, acopla-se ao receptor celular de insulina promovendo a fosforilação da tirosina, processo esse que ativa o transportador de glicose para a ingestão pela membrana celular.

Na ausência de insulina, pode ocorrer autofosforilação da tirosina ocorrendo o início da ingestão de glicose, sendo esse processo neutralizado pela PTPase. A coordenação do vanadato com a cisteína no sítio ativo da PTPase inibe a enzima

e, restaura a autofosforilação do receptor de insulina, permitindo a ingestão de glicose.⁴⁴

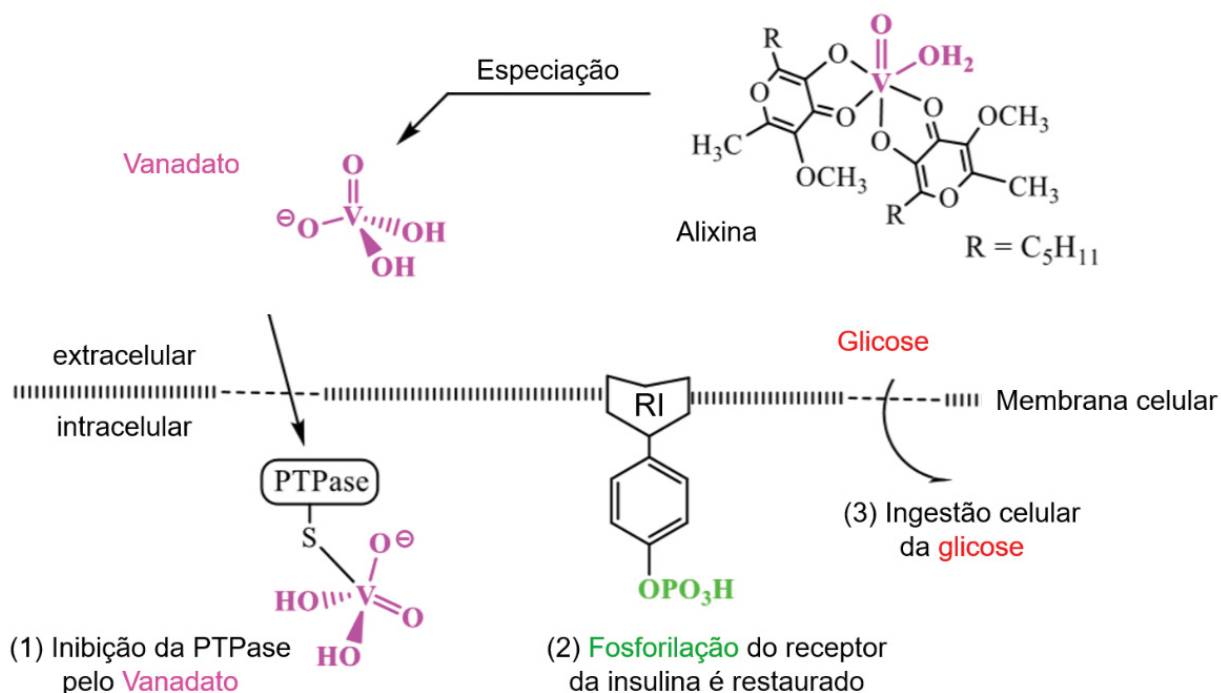


FIGURA 3. Mecanismo simplificado da ação insulinomimética do vanádio.⁴⁴

O mecanismo de ação insulinomimética do vanádio é apresentado na FIGURA 3, e ocorre pela aplicação via intravenosa na forma de um complexo de vanádio (no estado de oxidação +IV) com a alixina, sofrendo especiação parcial para formar o di-hidrogenovanadato(V). Este análogo do fosfato entra no espaço intracelular via canais de fosfato se ligando a PTPase inibindo sua ação (1). Com a inibição da PTPase, a fosforilação do receptor de insulina (RI) é reconstituída (2), resultando então, na ingestão celular da glicose (3).⁴⁴ O papel que os complexos de vanádio desempenham no tratamento do diabetes, em comparação com sais simples, relaciona-se com uma melhora na biodisponibilidade do elemento e da cinética de absorção e distribuição no organismo.⁴⁵

2.4 MÉTODOS DE ESTUDOS DE COMPOSTOS DE VANÁDIO COMO INSULINOMIMÉTICOS: "IN VIVO" VERSUS "IN VITRO"

O controle em relação ao uso de animais de laboratório vem sendo cada vez mais rigoroso, ocorrendo então a necessidade de desenvolver e padronizar testes *in vitro* para que possam detectar a toxicidade dos compostos de vanádio

para uso em seres humanos, os quais não devem causar reações adversas e nem lesar o organismo do paciente. De acordo com o Órgão Internacional de Padronização (International Standard Organization), ISO 10993, o ensaio de citotoxicidade *in vitro* deve ser o primeiro teste para avaliar a biocompatibilidade de qualquer material. Somente depois de comprovado os limites de concentração de baixa ou nenhuma toxicidade, é que os estudos devem ser estendidos para a realização de ensaios com animais de laboratório.⁴⁶

Os estudos com sais de VOSO_4 em enzimas α -glicosidade tanto *in vivo* quanto *in vitro* apresentaram resultados similares,⁴⁷ o que levou a recomendação de que os primeiros ensaios sejam realizados *in vitro*. A α -glicosidade quando inibida, retarda a absorção de glicose sanguínea, reduzindo assim, a glicemia pós-prandial, ou seja, o aumento do nível de glicose na corrente sanguínea cerca de 10 minutos após uma refeição.⁴⁷

Recentemente, estudos *in vitro* passaram a ser realizados utilizando as linhagens celulares HepG2 (células de carcinoma hepatocelular humano) sendo estas empregadas como modelos experimentais devido à sua disponibilidade e por manter algumas características comuns aos hepatócitos.⁴⁸ A linhagem HepG2 é muito bem caracterizada e frequentemente utilizada como um modelo *in vitro* de respostas biológicas do fígado humano.⁴⁹ Esta linhagem tem algumas das funções celulares semelhantes aos hepatócitos normais, como a expressão de receptores específicos de superfície celular, síntese e secreção de proteínas plasmáticas e, além disso, possuem a atividade e detoxicação de substâncias mutagênicas e genotóxicas e assim, tem sido amplamente utilizada em estudos de genotoxicidade.^{50,51}

Estudos com a HepG2, demonstraram que o VOSO_4 provoca o aumento da captação de glicose nas células, além de revelar uma interação entre a geração de espécies reativas de oxigênio (ERO) e a ativação do receptor de insulina nas células.⁵² Para o BMOV (FIGURA 2a), o mecanismo celular na linhagem HepG2 da ação insulinomimética e glicorregulatória, se dá através da fosforilação da proteína quinase B, a qual desempenha papel fundamental em vários processos celulares, como por exemplo, no metabolismo da glicose.⁵³

2.5 QUÍMICA DE ALCÓXIDOS e OXOALCÓXIDOS DE VANÁDIO

Os alcóxidos $M(OR)_x$ (onde M = cátion metálico de valência x e R = um grupo alquila ou arila) são formados pela substituição de um hidrogênio de um álcool (ROH) por um cátion metálico. Os alcóxidos são caracterizados pela presença de ligações metal-oxigênio-carbono ($M-O-C$) onde a polaridade da ligação covalente $M^{\delta+}-O^{\delta-}$ depende da acidez de Lewis do íon metálico e da natureza do grupo orgânico.^{54,55} Os alcóxidos possuem uma grande tendência em formar oligômeros do tipo $[M(OR)_n]_y$ onde os centros metálicos são unidos por ligantes em ponte dupla (μ -OR) ou tripla (μ^3 -OR) entre os centros metálicos (FIGURA 4).⁵⁶

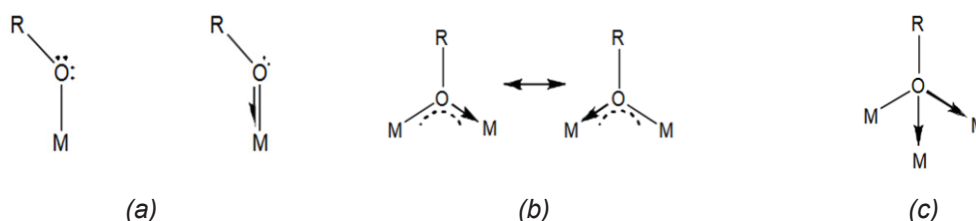


FIGURA 4. Modos de coordenação comumente obtidos na química de alcóxidos monodentados segundo Bradley, Mehrotra, Rotwell e Singh. (a) modo de coordenação terminal; (b) ponte entre dois centros metálicos e (c) ponte entre três centros metálicos.⁵⁶

Requerimentos eletrônicos e estéreos dos ligantes combinados com o raio iônico e a eletrofilicidade dos cátions metálicos define a estrutura e nuclearidade do alcóxido formado. A possibilidade de combinação com ligantes haletos, grupos oxo e ligantes neutros como água, tetraidrofurano e até mesmo o próprio álcool, gera uma grande variedade de padrões estruturais apresentados na FIGURA 5.⁵⁷

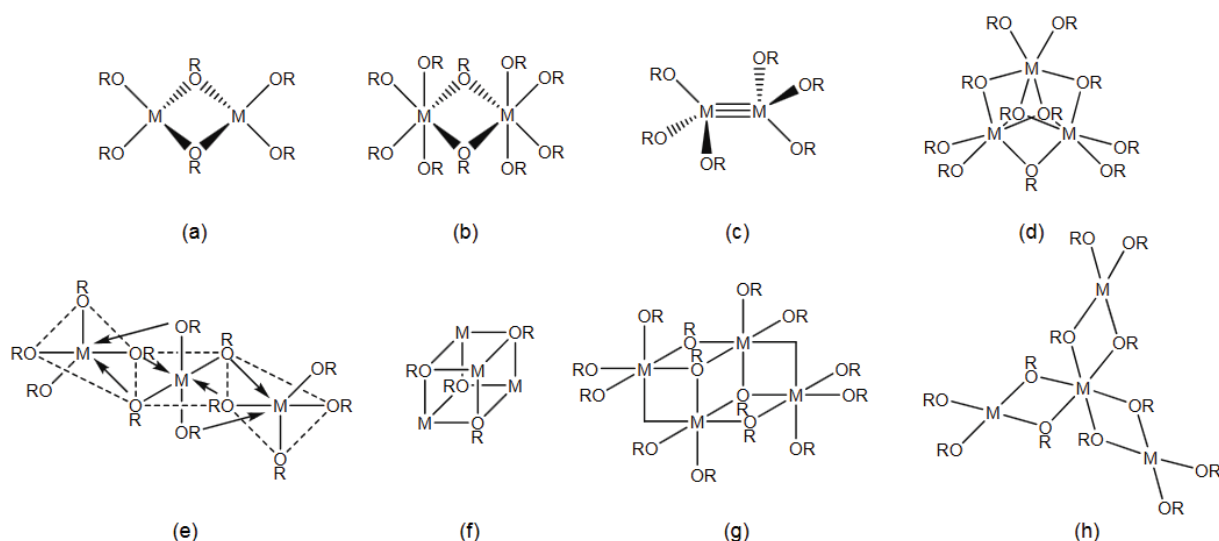
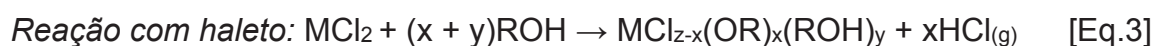


FIGURA 5. Vários padrões estruturais relatados para alcóxidos metálicos.⁵⁷

Os primeiros alcóxidos de vanádio foram preparados em 1913 através do refluxo de uma suspensão de V_2O_5 em álcoois por um período de 6 a 8 h.⁵⁸ Na década de 50 foram descritas a obtenção de alcóxidos do tipo $M(OR)_3$, $MO(OR)_4$ e $MO(OR)_3$ através da reação de um haleto do metal (VCl_3 , VCl_4 ou $VOCl_3$) com um álcool, seguido do borbulhamento de amônia (EQUAÇÕES 1 A 3).⁵⁹



A preparação de alcóxidos de vanádio estáveis ao ar não é uma tarefa fácil, pois estes tendem a sofrer reações de hidrólise e condensação para formar oxo-hidróxidos ou óxidos de vanádio estequiométricos e não estequiométricos. A maioria absoluta destes alcóxidos ocorre na forma de oxo compostos, cuja principal vantagem é que em geral estes são significativamente mais estáveis à umidade atmosférica, a presença de luz e a variações de temperatura do que os análogos de vanádio(IV) não-oxo.

O controle da nuclearidade do produto formado é delicado e depende de fatores como a concentração de vanádio, pH do alcóxido, força iônica do meio e do pK_a e do modo de coordenação e volume do ligante. Como os íons metálicos se comportam como ácidos de Lewis, o álcool tende a se protonar, mesmo que o pK_a seja elevado. A FIGURA 6 apresenta complexos que ilustram a influência de algum destes fatores, porém, representados pela classe dos oxoalcóxidos de vanádio. Essa classe apresenta a base conjugada do álcool coordenada a vanadila (VO_2^+).⁶⁰ Vários oxoalcóxidos de vanádio derivados de monoálcoois primários, secundários e terciários foram sintetizados a partir de V_2O_5 , NH_4VO_3 , $VOCl_3$.⁶¹ Com o tempo, outros materiais de partida como $VOSO_4$ foram utilizados, onde sua reação com a vitamina E, em uma mistura de etanol e água, gerou o oxido complexo de vanádio(IV) $[VO(V^tE)_2(H_2O)_2]2H_2O$ (FIGURA 6b).⁶² Este complexo possui atividade antimicrobiana contra as bactérias *B. subtilis*, *S. pneumonia*, *E. coli*, *S. aureus*, *Pseudomonas sp.* Os primeiros estudos de ação antidiabética indicaram que o nível de glicose no sangue diminuiu significativamente, apresentando uma atividade moderada como agente hipoglicêmico, e potencial para o tratamento de diabetes tipo 1.

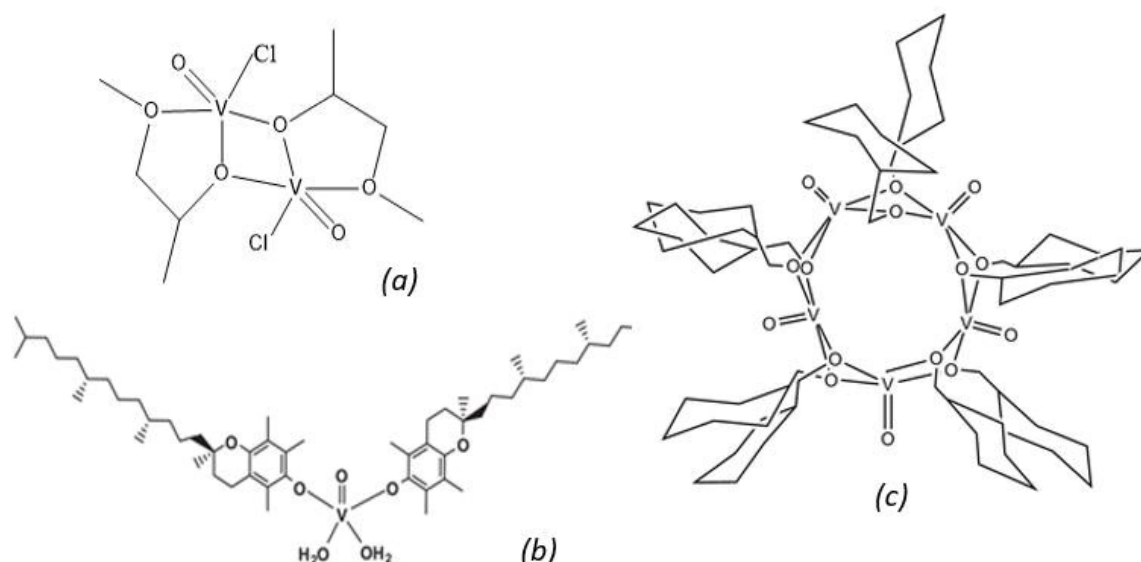


FIGURA 6. (a) Estrutura do complexo binuclear $[\text{VOCl}[\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OCH}_3]]_2$.⁶⁰ (b) Estrutura do complexo mononuclear $[\text{VO}(\text{VtE})_2(\text{H}_2\text{O})_2]2\text{H}_2\text{O}$.⁶² (c) Estrutura do complexo pentanuclear $[\text{V}_5(\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O})_{10}\text{O}_5]$.⁶³

2.6 QUÍMICA DE POLIOXOVANADATOS

Os polioxovanadatos (POV) pertencem a classe dos polioxometalatos (POM), que são oxoânions que contêm três ou mais ânions de metais de transição (V, Nb, Ta, Mo e W), em estados de oxidação altos.⁶⁴ Os POMs possuem aplicações relacionadas à catálise da oxidação de substratos orgânicos, nas áreas biomédicas, fotoquímicas, magnéticas, de condutividade iônica, magnetismo e de fenômenos de cooperação eletrônicos.^{21,24,46,47,53}

Os POVs vêm recebendo destaque devido ao grande número de agregados contendo o metal em um único estado de oxidação ou de valência mista (+IV/+V).⁶⁵ A presença de grupos vanadilas terminais ($\text{V}=\text{O}$) e oxo em ponte ($\text{V}-\text{O}-\text{V}$), apresentam-se como as características comuns entre os POVs, com diferentes esferas de coordenação como tetraédricas (VO_4), piramidais de base quadrada (VO_5) e octaédricas (VO_6) (FIGURA 7).⁶⁶ Dentre elas, a geometria de pirâmide de base quadrada é a mais notável quanto à diversificação estrutural da classe.¹⁵

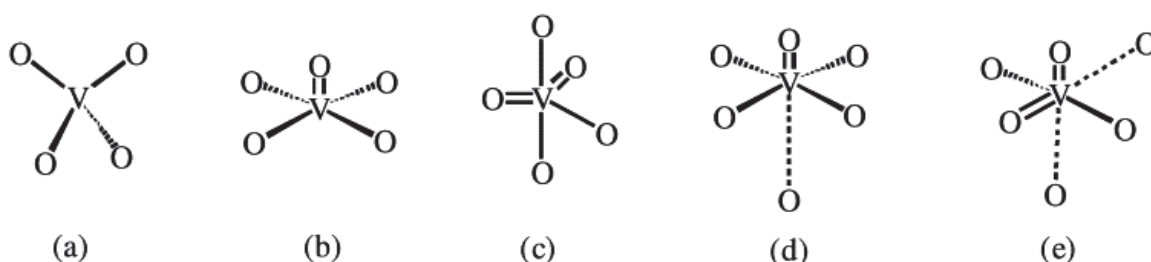


FIGURA 7. Modos de coordenação do vanádio nos estados de oxidação +IV e +V: (a) tetraedro, (b) pirâmide de base quadrada, (c) bipiramidal trigonal, (d) e (e) octaedros.⁶⁶

Complexos com ligantes orgânicos e polioxoânions, como o ânion decavanadato $[V_{10}O_{28}]^{6-}$ (V_{10}),⁶⁷ passaram a ser investigados como metalodorga devido a descoberta de suas interações do com diferentes alvos biológicos como enzimas e proteínas, tais quais miosina, actina e Ca^{2+} ATPase.⁶⁸ Entre as ações mais estudadas pode-se citar a anticâncer⁷ e a antidiabética.¹⁰

Os 10 centros de vanádio(V) do decavanadato (V_{10}) apresentam os oxigênios em posições terminais ($V=O$ da vanadila) e, em pontes duplas (μ_2), triplas (μ_3) e sêxtuplas (μ_6).^{7,11,15} O V_{10} mostrou-se um potencializador da atividade insulinomimética em modelos de ratos Wistar com diabetes induzida pela estreptozotocina.⁶⁹ Quando associado a cátions metformínio, $(H_2metf)_3(V_{10}O_{28}) \cdot 8H_2O$ (FIGURA 8)^{11,12} foi capaz de diminuir a glicemia e normalizar os perfis lipídicos plasmáticos em animais com diabetes tipo 1 e 2. Os resultados relatados para este polioxovanadato são bastante promissores, não só pela ação superior a obtida pela monoterapia com a metformina e com a insulina, mas também por não ter apresentado toxicidade para o fígado e para o rim.⁷⁰

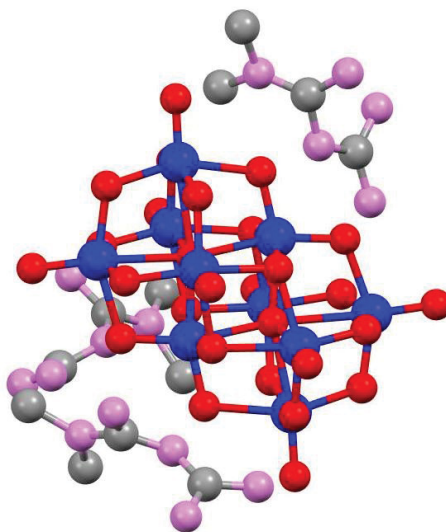


FIGURA 8. Diagrama bola bastão para $(H_2metf)_3[V_{10}O_{28}] \cdot 8H_2O$ ($metf$ = metformina)¹² onde: vermelho=oxigênio, azul=vanádio, cinza=carbono e violeta=nitrogênio.

Entre os POVs totalmente oxidados, o V_{10} é a forma mais estável em condições ácidas (pH 3 a 6), decompondo-se nas demais formas oligoméricas em meio neutro ($[VO_4]^{3-}$, " V_1 "; $[V_2O_7]^{4-}$, " V_2 "; $[V_4O_{12}]^{4-}$, " V_4 "; $[V_5O_{14}]^{3-}$, " V_5 "),⁴⁰ onde tal decomposição é lenta e confere ao V_{10} um tempo de meia-vida de até 15 h em condições fisiológicas (FIGURA 9).³³

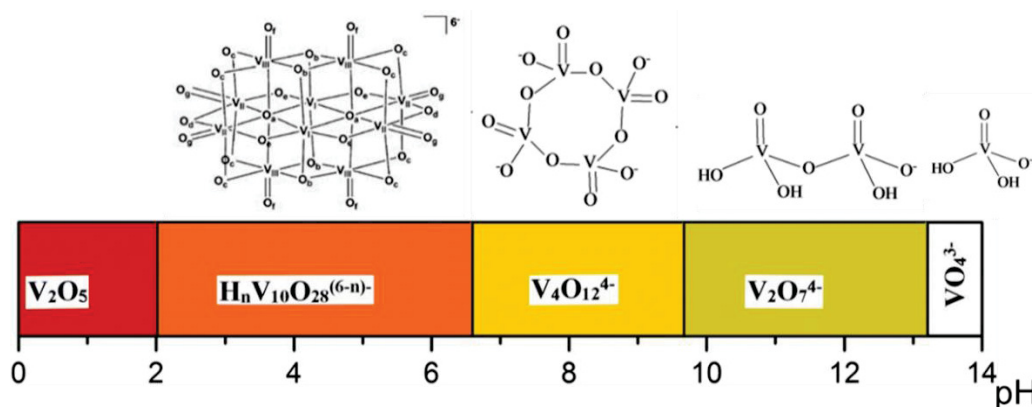


FIGURA 9. Variações de nuclearidade dos oxometalatos de vanádio(V) em função do pH do meio.

Em geral, as sínteses dos POVs é baseada na automontagem dos polioxoânions e o processo envolve consecutivas protonações de vanadatos de menor nuclearidade, ou reações de condensação em meio ácido.¹³ O controle de variáveis como concentração dos reagentes e a estequiometria combinados com fatores como a temperatura, tempo de reação e pH do meio, acabam permitindo a obtenção dos agregados de forma reprodutível e em bons rendimentos.⁷¹ A FIGURA 10 exemplifica a interconversão que ocorre entre diferentes polioxovanadatos em função do pH do meio reacional.⁷² Nesse caso, é possível obter um tridecavanadato $[V_{13}O_{34}]^{3-}$, ou, pode-se obter dodecavanadatos $[V_{12}O_{32}]^{4-}$ do tipo gaiola-aberta, que se assemelha a uma tigela.⁷²

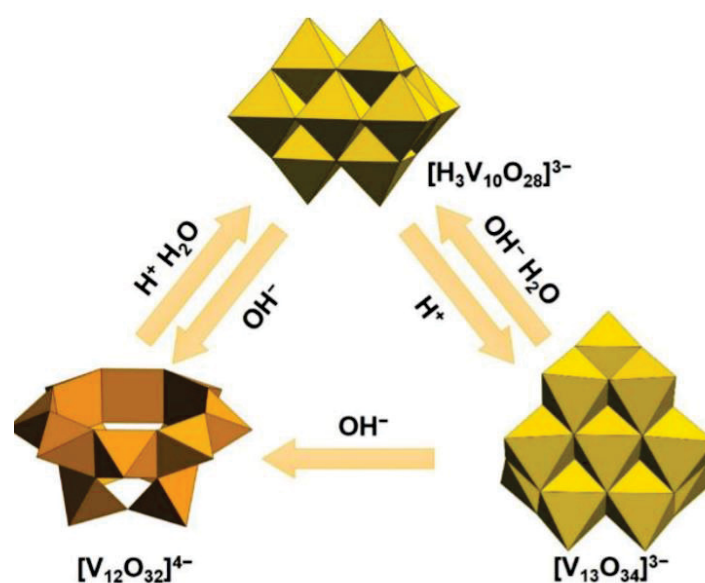


FIGURA 10. Representação de poliedros evidenciando a interconversão entre diferentes polioxovanadatos em função do pH do meio.⁷²

Para íons metálicos da primeira série de transição, a repulsão Coulômbica entre os centros metálicos impedem que um número tão grande de centros metálicos se aglomerem em torno de um único ânion, no entanto, os vanadatos representam uma exceção a esse princípio.⁷³ Diversos exemplos de polioxovanadatos com ânions encapsulados já foram registrados na literatura, incluindo haletos, pseudohaletos (CN^- , OCN^- , SCN^-), nitratos e etc.⁷⁴⁻⁷⁶ Por exemplo, o $[\text{V}_{12}\text{O}_{32}]^{4-}$, apresentado na FIGURA 10, pode incorporar heteroátomos,^{65,77} moléculas ou íons pequenos no interior da estrutura, levando à formação de heteropoliânions que adotam uma formulação do tipo $[\text{X}_s\text{V}_m\text{O}_n]^{y-}$.^{71,78}

As tentativas de racionalização dos métodos de síntese de agregados contendo um ânion hospede mostraram que estes são favorecidos em meio redutor.¹⁵ O encapsulamento do ânion na estrutura do POV ocorre por meio da condensação dos vanadatos em torno de um heteroátomo, íon, ou até mesmo de uma molécula neutra, como água e acetonitrila. O ânion ou molécula neutra acaba sendo importante para os estágios iniciais de agregação, modelando a estrutura côncava normalmente observada,⁷ pois as bases das pirâmides (VO_5) apontam para o centro da esfera, na direção do hóspede (FIGURA 11). O resultado final é uma estrutura de gaiola formada por vanadatos contendo o ânion ou molécula direcionadora encapsulado, o qual em geral é estabilizado no centro do agregado por interações eletrostáticas (FIGURA 11).⁷³

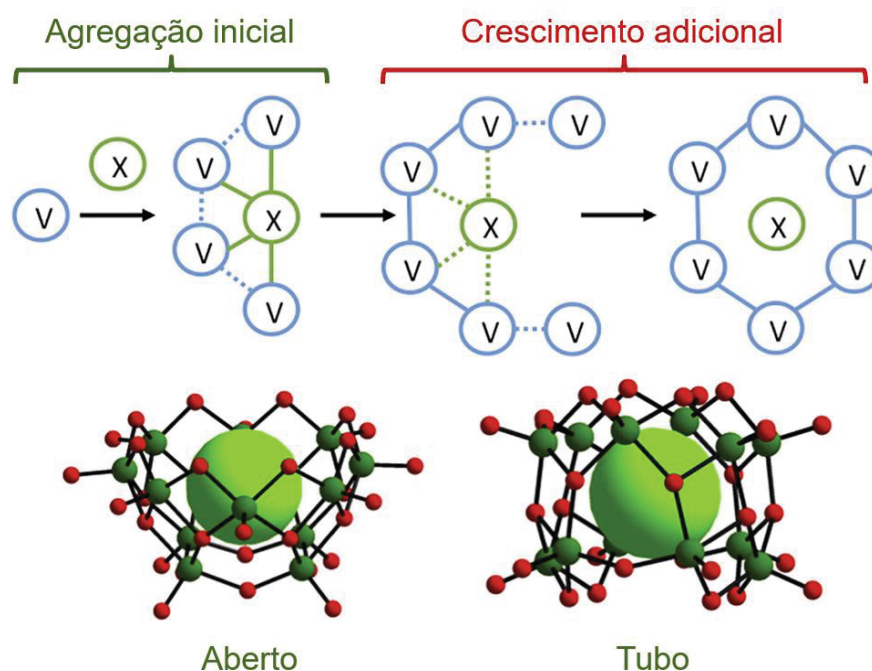


FIGURA 11. Etapas de formação de polioxidovanadatos com ânion (X) encapsulado com 12 centros de vanádio (V). Onde verde escuro = vanádio, vermelho = oxigênio e verde claro = ânion.

As interações entre a molécula ou ânion encapsulado e os centros de vanádio estabilizam a estrutura do composto, levando à polarização do agregado. Desta forma, a densidade negativa se localiza na região mais externa da estrutura permitindo à interação com espécies catiônicas em solução.⁶⁵ Os cátions desempenham um papel secundário na estabilização do agregado, determinando se o POV será solúvel em água ou em solventes orgânicos polares.^{30,79}

A carga total do agregado e o empacotamento dos cristais obtidos são modulados pela carga dos centros metálicos, e pelo tamanho, carga e habilidade de coordenação dos contraíons.³⁰ Em meio redutor, tende-se a formação de agregados polinucleares de valência mista,^{66,80} onde a deslocalização de carga entre os centros metálicos é comum, dando origem a um interessante comportamento eletrônico e magnético.⁷⁶

A grande diversidade apresentada quanto ao tamanho dos ânions, composição, carga e estrutura desses compostos, assim como a possibilidade de combinação destes com cátions complexos ou cátions orgânicos torna essa classe bastante interessante para aplicação nas mais diversas áreas,⁵⁰ englobando os campos de catálise, química de materiais, eletrônica, magnetismo molecular e química medicinal.^{30,81}

A FIGURA 12 apresenta alguns exemplos de POVs com estrutura pseudoesférica contendo um ânion Cl^- ou o íon PO_4^{3-} no interior dos agregados.^{71,79} O tamanho da entidade encapsulada e a forma de interação (covalente ou eletrostática) determina o padrão estrutural e a nuclearidade desses POVs.⁸²

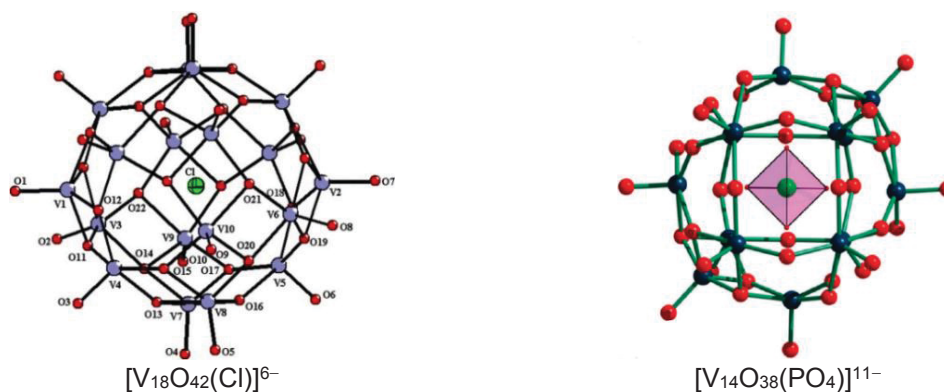


FIGURA 12. Estruturas representativas de POV com ânions encapsulados evidenciando estruturas pseudoesféricas.^{71,79}

2.7 CARACTERÍSTICAS DOS POLIOXIDOVANADATOS FUNCIONALIZADOS

Os POVs podem ser estruturalmente e quimicamente modificados não apenas por complexos de metais de transição ou unidades de aglomerados de metal, mas também pela substituição dos átomos de oxigênio em ponte ou terminais no esqueleto do POV por ligantes orgânicos.¹³ Em diversos tipos de componentes orgânicos, como ligantes contendo oxigênio^{30,83}, nitrogênio⁷⁹ e fósforo^{66,82}, a ligação covalente dos ligantes nas unidades do POV acabam sendo uma opção interessante para a construção de um agregado funcionalizado⁸⁰.

Estes compostos pertencem a uma classe intermediária entre os oxoalcóxidos de vanádio e os polioxovanadatos clássicos, pois ocorre a incorporação de um ou mais ligantes alcóxidos na estrutura do POV.⁸⁰ O interesse dessa classe surgiu pelos diferentes estados de oxidação do vanádio, onde ao variar o número de ligantes alcóxidos e a razão V^{IV}/V^V nos aglomerados, é possível controlar suas propriedades para sua aplicação em catálise. Em todos os casos, a estabilização pode ser alcançada através de um ligante alcóxido monodentado ou polidentado.⁸⁰

Os hexavanadatos do tipo Lindqvist $[V_6O_{19}]^{2-}$ (V_6) (FIGURA 13a) acabaram se destacando de outros POV, por ser estável em meio orgânico e por favorecer a funcionalização com ligantes alcóxidos monodentados e tridentados $(OCH_2)_3CR$ (FIGURA 13b-e). No V_6 , existem seis átomos de vanádio em geometria octaédrica distorcida, unidos por seis grupos oxo (O^{2-}) e dois ligantes tris-alcóxidos.⁸⁰

Além dos hexavanadatos do tipo Lindqvist, outros POVs funcionalizados contendo 3, 4, 7, 8, 10, 12, 16, 18 centros de vanádio já foram relatados na literatura.^{81,84-86} O ligante $C(CH_2OH)_4$, gerou uma série de POVs de valência mista, com a nuclearidade variando de 7 até 18 centros de vanádio.⁸⁴ Novos ligantes alcóxidos polidentados vem sendo utilizados para a estabilização de diferentes compostos, dentre eles, destaca-se o ligante 1,3,5-triamino-1,3,5-trideóxi-*cis*-inosital (taci), que estabilizou uma estrutura de gaiola aberta octanuclear $[V_8O_{14}(H_2taci)_2]$,⁸⁶ onde este complexo foi o primeiro exemplo de quatro cátions metálicos sendo ligados simultaneamente em um ligante taci (FIGURA 13f).

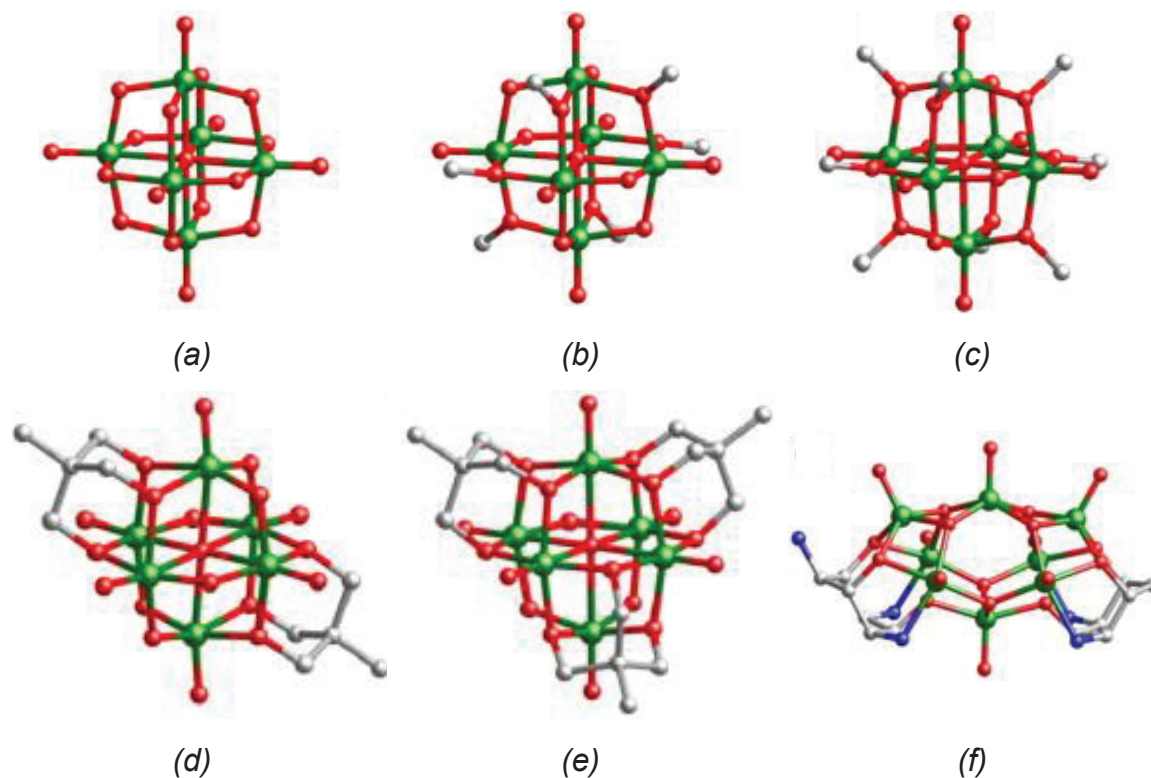


FIGURA 13. (a) Estrutura do POV de Lindqvist $[V_6O_{19}]^{2-}$; (b) e (c) POV de Lindqvist funcionalizado com um ligante mono-alcóxido (OR); (d) e (e) POV de Lindqvist funcionalizado com um ligante tris-alcóxido e (f) Estrutura molecular do $V_8O_{14}(H_2taci)_2$. Em ambas estruturas o vanádio está representado em verde, o oxigênio em vermelho, os carbonos em branco e os nitrogênios em azul.

Entre as vantagens da funcionalização dos POVs com ligantes orgânicos, destaca-se o aumento da lipossolubilidade, resultando em uma maior biodisponibilidade *in vivo*, quando comparada ao íon vanadato.¹⁴ Esta abordagem, já empregada com alguns complexos e porfirinas,⁶³ representa um novo conceito para o uso de POVs em diferentes alvos biológicos. Muitos desses POVs funcionalizados possuem estruturas estendidas, formadas a partir de aglomerados de metal e ligantes multidentados. Diversos POV funcionalizados com ligantes alcóxidos tridentados foram relatados até agora.^{27,71}

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Contribuir para o desenvolvimento de novos oxocompostos de vanádio contendo alcóxidos bidentados e avaliar uma potencial ação antidiabética *in vitro*.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar novos polioxovanadatos de vanádio(IV), (V) ou de valência mista(IV/V), funcionalizados com alcóxidos alifáticos bidentados, empregando os pré-ligantes apresentados na FIGURA 14;
- Caracterizar os compostos obtidos no estado sólido e em solução por técnicas espectroscópicas (infravermelho, Raman, espectroscopia eletrônica (UV/Vis/NIR), RPE, RMN de ^{51}V), termogravimétricas e difração de raios X de pó e monocristal;
- Avaliar a estabilidade dos compostos em solução por técnicas espectroscópicas, como UV/Vis, RPE e RMN de ^{51}V ;
- Avaliar o efeito citotóxico dos compostos empregando células de HepG2, e para os compostos mais promissores, determinar se estes favorecem a captação de glicose adicionada ao meio de cultura DMEM.

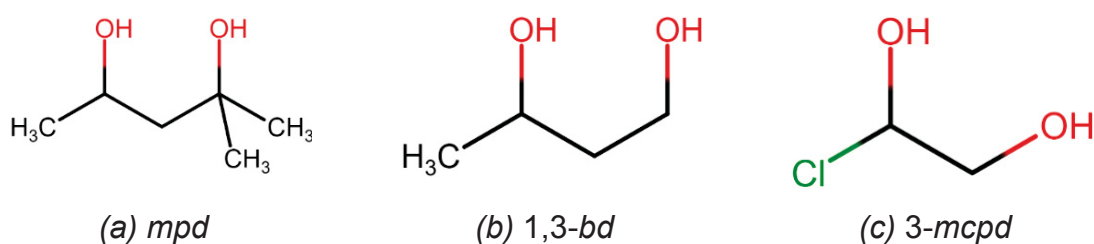


FIGURA 14. Estruturas dos pré-ligantes: (a) 2-metil-2,4-pentanodiol (*mpd*); (b) 1,3-butanodiol (1,3-*bd*); (c) 3-cloropropano-1,2-diol (3-*mcpd*).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 DESCRIÇÃO DA APARELHAGEM E TÉCNICAS EXPERIMENTAIS

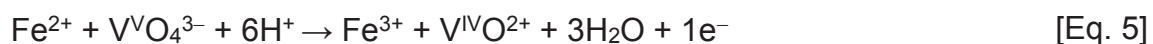
Todas as técnicas e análises foram realizadas na Universidade Federal Paraná (UFPR), exceto quando citado.

4.1.1 Análise elementar

Os teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio (C, H, N) presentes em cada amostra foram analisados na Central Analítica do Instituto de Química da USP, utilizando-se o equipamento Analisador elementar - Perkin Elmer 2400 series II através de uma técnica de combustão.

4.1.2 Dosagem de vanádio

As dosagens de vanádio foram realizadas em um espectrômetro óptico de emissão atômica com plasma indutivamente acoplado (ICP-OES) da Perkin Elmer modelo Optima série 8300 com visão axial e radial no LAMAQ (Laboratório Multiusuários de Análise Química) localizado na Universidade Tecnológica Federal do Paraná – UTFPR. As amostras passaram pelo processo de digestão ácida (ou abertura) para remover os compostos orgânicos presentes. As determinações quantitativas dos teores de vanádio(IV) e (V) foram realizadas empregando um método titulométrico descrito literatura.⁷⁵ Para a determinação de vanádio(IV), se é utilizado o KMnO_4 representando a reação na EQUAÇÃO 4. Para a determinação de vanádio(V), se é utilizado $(\text{NH}_4)_2\text{Fe}(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ representando a reação na EQUAÇÃO 5. Foram utilizados os sais de $[\text{VO}(\text{acac})_2]$ como padrão para vanádio(IV) e NH_4VO_3 como padrão para vanádio(V), para a determinação do teor de vanádio.



4.1.3 Espectroscopia de absorção a região do infravermelho (IV)

Os espectros de absorção no infravermelho com transformada de Fourier foram registrados em um instrumento BOMEM MB100 na região de 400 a 4000 cm^{-1} em pastilhas de KBr, com 32 varreduras a uma resolução de 4 cm^{-1} .

4.1.4 Ressonância paramagnética eletrônica (RPE)

Os espectros de ressonância paramagnética eletrônica foram registrados nas amostras sólidas pulverizadas à temperatura ambiente ou em solução (aquosa ou em dmso na concentração de 2,0 mmol L^{-1}) a 77 K, utilizando um espectrômetro Bruker ELEXSYS MX-micro que opera em banda X (9,5 GHz).

4.1.5 Espectroscopia eletrônica na região do ultravioleta visível e infravermelho próximo (UV/Vis/NIR)

Os espectros eletrônicos foram adquiridos à temperatura ambiente em uma faixa de comprimento de onda de 250-2000 nm em um espectrofotômetro PerkinElmer LAMBDA 1050 UV/Vis/NIR equipado com três detectores de PMT/InGaAs/PbS. As medidas foram realizadas em cubetas de quartzo de caminho óptico de 1 mm.

4.1.6 Ressonância magnética nuclear (RMN) de ^{51}V

Os experimentos foram realizados a 295 K, em soluções com D_2O e dmso-d_6 , em um espectrômetro Bruker AVANCE 400 operando a 9,4 T. Os deslocamentos químicos foram expressos em ppm (δ), e o VOCl_3 (puro, em capilar) foi usado como referência externa, com seu sinal fixado em 0,00 ppm.

4.1.7 Difratometria de raios X de monocristal (DRX de monocristal)

A análise de difratometria de raios X de monocristal foi realizada utilizando um difratômetro Bruker D8 Venture equipado com detector de área Photon100 com tecnologia CMOS (Complementary metal oxide semiconductor), fontes de radiação

monocromática de $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ (Mo-K α) e $\lambda = 1,54184 \text{ \AA}$ (Cu-K α) e sistema de controle de temperatura na amostra (Kryoflex II). As coletas e as integrações de dados foram feitas empregando o software APEX 3 da Bruker. As estruturas moleculares e cristalinas foram refinadas, com auxílio da Ma. Francielli Sousa Santana e do Dr. David L. Hughes através de métodos diretos no software SHELXS,⁸⁷ enquanto o método dos mínimos quadrados em matriz completa, em F²s, foi utilizado para o refinamento no software SHELXL.⁸⁸

4.1.8 Difratometria de raios X de pó (DRX de pó)

Os difratogramas de raios X de pó foram obtidos em um equipamento Shimadzu XRD-7000, com radiação Cu-K α ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$), com voltagem de 40 kV, corrente de 20 mA e velocidade de varredura de $0,02 \text{ s}^{-1}$ (em 2θ).

4.1.9 Análise termogravimétrica (TG)

A análise termogravimétrica (TG) foi realizada em fluxo de N₂/O₂ gasoso, a 50 mL min^{-1} , em um equipamento Netzsch STA449 F3 Júpiter, com forno de carbetto de silício. As amostras analisadas, aproximadamente 4 mg, foram aquecidas em cadinho de alumínio, com uma rampa de aquecimento de $10 \text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ em uma faixa de 20 a $800 \text{ }^{\circ}\text{C}$.

4.2 CONDIÇÕES EXPERIMENTAIS E GENERALIDADES

4.2.1 Purificação da água

Todas as sínteses e operações experimentais foram conduzidas ao ar empregando água deionizada (Milli-Q, Millipore tipo 1 com resistividade de $18,2 \text{ M}\Omega\cdot\text{cm}$ a $25 \text{ }^{\circ}\text{C}$).

4.2.2 Preparo do material

Todas as soluções e os materiais utilizado nos ensaios biológicos, como ponteiras, tubos plásticos e frascos de vidro foram esterilizados em autoclave modelo tuttinauer 3150EL.

4.2.3 Ensaios biológicos

Os ensaios biológicos foram preparados em câmaras de fluxo laminar. As culturas celulares foram incubadas em uma estufa LOBOV Científica™ umidificada a 37 °C em 5% de CO₂.

4.3 REAGENTE E SOLVENTES

Todos os reagentes foram utilizados conforme recebidos do fabricante. A TABELA 1 lista a pureza e a procedência dos reagentes.

TABELA 1. LISTA DE REAGENTES UTILIZADOS EM TODAS AS ETAPAS DESTE TRABALHO E ESPECIFICAÇÕES DO FABRICANTE

Nome	Fórmula	Grau de pureza (%)	Fabricante
Pentóxido de vanádio(V)	V ₂ O ₅	99,6	Aldrich
Ácido oxálico dihidratado	C ₂ H ₂ O ₄ ·2H ₂ O	97	Ecibra
Álcool etílico	C ₂ H ₅ OH	99,8	Honeywell
Trietilamina	C ₆ H ₁₅ N	99	Aldrich
2-metil-2,4-pentanodiol	C ₆ H ₁₄ O ₂	99	Aldrich
1,3-butanodiol	C ₄ H ₁₀ O ₂	>98%	Aldrich
3-cloropropano-1,2-diol	C ₃ H ₇ ClO ₂	>98%	Aldrich
MTT	C ₁₈ H ₁₆ BrN ₅ S	*	VWR
2-NBDG	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₈	*	Invitrogen
DMEM	*	*	Gibco
PBS	*	*	Prolab
Gentamicina	C ₂₁ H ₄₃ N ₅ O ₇	*	Novafarma
FBS	*	*	Gibco
Glicose anidra	C ₆ H ₁₂ O ₆	>99%	Aldrich

4.3.1 Preparação dos reagentes biológicos

O meio de cultura Dulbelco DMEM (*Dulbecco modification of Minimum Essential Media*), a solução tampão fosfato-salino (PBS), o antibiótico gentamicina e o soro fetal bovino (FBS), foram utilizados conforme preparado pelo fabricante.

4.4 SÍNTESES

4.4.1 Reação de redução do V_2O_5 com ácido oxálico seguida da adição dos dióis: *mpd*; *1,3-bd* e *3-mcpd* conduzidos por 2 h de reação



Em um balão de fundo redondo contendo uma suspensão amarela escura de 0,400 g de V_2O_5 (2,2 mmol) em 7,0 mL de água, foram adicionados 0,830 g de ácido oxálico (6,6 mmol) (ESQUEMA 1). A mistura de reação foi aquecida a 60 °C e mantida sob agitação. Após a adição do ácido, o sólido em suspensão foi lentamente consumido e a mistura de reação mudou de amarelo para azul-escuro. Após 2 h, foi adicionada 2,2 mmol dos dióis selecionados diluídos em 260 µL de álcool etílico (2,2 mmol). A solução resultante foi aquecida a 60 °C e mantida sob agitação por 2 h. Após resfriamento, foram adicionados 305 µL (2,2 mmol) de trietilamina para desprotonação do diol, e a solução foi mantida em refluxo por 2 h a 60 °C gerando uma solução verde escura. A solução foi filtrada à vácuo e o líquido mãe foi vertido em um béquer. Em todas as reações, após um dia em repouso, ocorreu a formação de cristais azuis claros esverdeados em formato de paralelepípedo (Produto **V₂**) que, foram filtrados, lavados com etanol para remover o excesso do pré-ligante e secados ao ar.

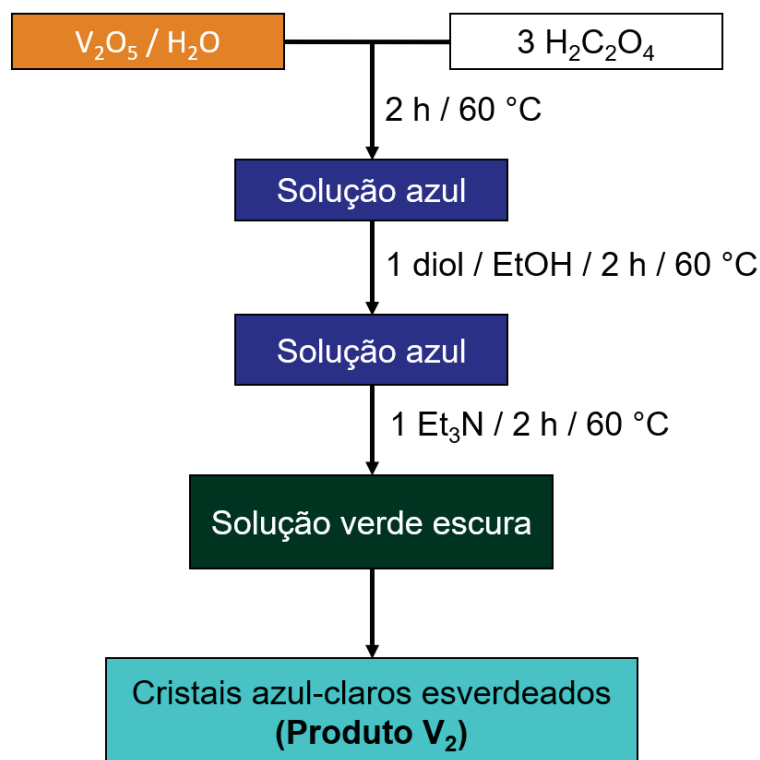
Rendimento dos cristais azuis claros esverdeados (V₂**) nas reações com:**

mpd: 44% (0,212 g) baseado na formulação $(C_6H_{16}N)_2[C_6H_2O_{16}V_2]$.

1,3-bd: 80% (0,391 g) baseado na formulação $(C_6H_{16}N)_2[C_6H_2O_{16}V_2]$.

3-mcpd: 69% (0,322 g) baseado na formulação $(C_6H_{16}N)_2[C_6H_2O_{16}V_2]$.

Solubilidade de **V₂**: solúvel em água e muito pouco solúvel em metanol, etanol, diclorometano, acetona, isopropanol, acetonitrila.



ESQUEMA 1. Fluxograma da reação de redução do V₂O₅ por ácido oxálico seguida da adição dos dióis: *mpd*; *1,3-bd* e *3-mcpd* e trietilamina conduzida por 2 h.

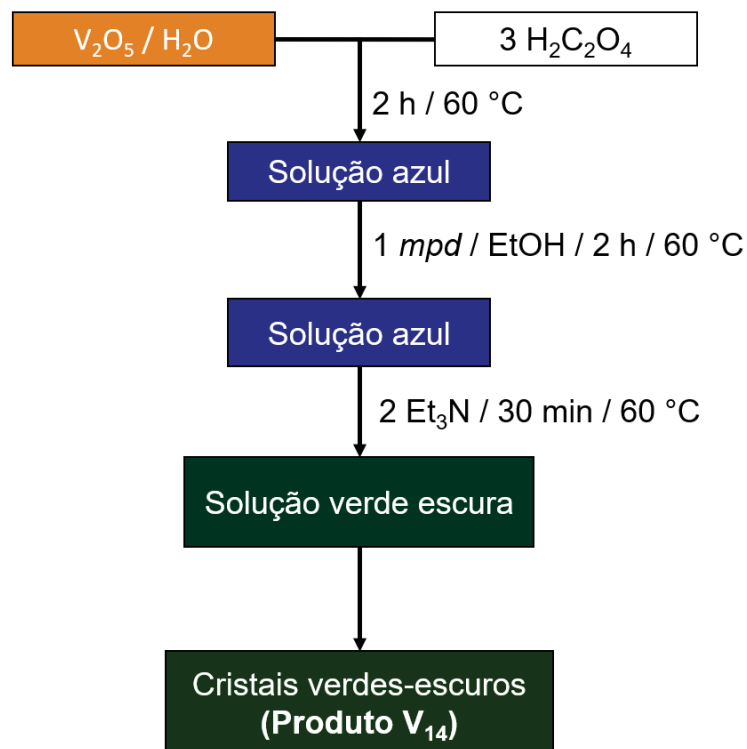
4.4.2 Reação de redução do V₂O₅ com ácido oxálico seguida da adição de *mpd* por 30 min de reação



A etapa inicial da reação foi realizada conforme descrito no item 4.4.1. Após a obtenção da solução azul escura, adicionou-se 290 µL (2,2 mmol) do pré-ligante 2-metil-2,4-pentanodiol em 260 µL de álcool etílico (2,2 mmol) (ESQUEMA 2). A solução resultante foi aquecida a 60 °C e mantida sob agitação por 2 h. Após resfriamento, foram adicionados 610 µL (4,4 mmol) de trietilamina para desprotonação do diol, e a solução foi mantida em refluxo por 30 min a 60 °C formando uma solução verde escura. A seguir a solução foi vertida em um béquer, que foi resfriado a temperatura ambiente. Após um dia, formaram-se cristais verde escuros em formato de paralelepípedo (Produto **V₁₄**) que, após remoção do sobrenadante, foram lavados com álcool etílico e secados ao ar.

Rendimento: 62% (0,183 g) baseado na formulação (C₆H₁₆N)₄[C₁₄H₂₄O₄₀V₁₄].

Solubilidade de V₁₄: solúvel em dmso, parcialmente solúvel em água e muito pouco solúvel em metanol, etanol, diclorometano, acetona, isopropanol e acetonitrila



ESQUEMA 2. Fluxograma da reação de redução do V₂O₅ por ácido oxálico seguida da adição do *mpd* e trietilamina conduzida por 30 min.

4.5 AVALIAÇÃO DO EFEITO ANTIDIABÉTICO DOS COMPOSTOS DE VANÁDIO *IN VITRO*

4.5.1 Linhagem celular HepG2

A linhagem de hepatocarcinoma humano HepG2 foi utilizada como modelo biológico para avaliar a citotoxicidade dos compostos de vanádio *in vitro* e para inferir sobre sua potencial atividade antidiabética. Embora não seja o modelo ideal, ela ainda preserva propriedades metabólicas próximas às células hepáticas normais.⁸⁹ Em comparação com as linhagens primárias, a HepG2 é menos delicada, o tempo de cultivo é menor e o custo do experimento é mais baixo. Outra vantagem, é que as células HepG2, expressam os citocromo P450 e possuem diversos transportadores de glicose,⁹⁰ podendo então ser utilizadas para estudos de atividade antidiabética *in vitro*.

As células HepG2 foram cultivadas em garrafas contendo DMEM em pH 7,4, contendo 100 µg/ml do antibiótico gentamicina e suplementado com 10% de soro fetal bovino, mantidos em uma estufa umidificada a 37 °C em 5% de CO₂.

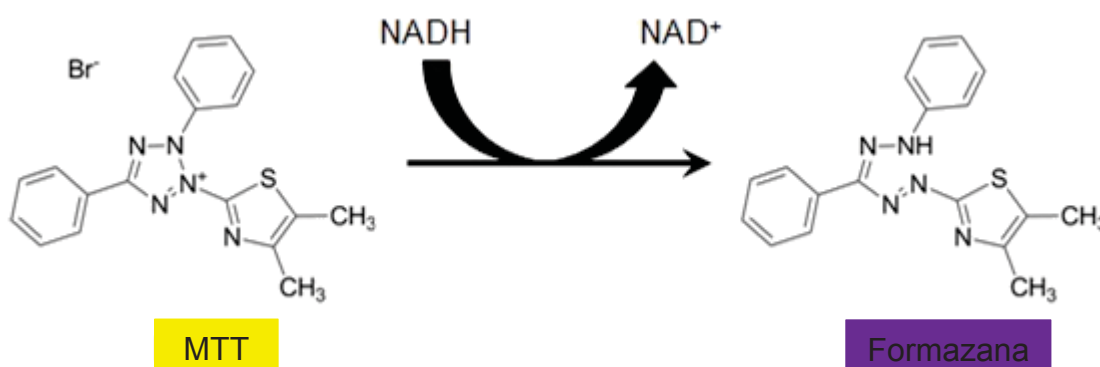
4.5.2 Técnicas e protocolos utilizados nos ensaios biológicos

4.5.2.1 Avaliação da citotoxicidade pelo método de redução do MTT

O ensaios de viabilidade celular, são testes de citotoxicidade *in vitro* que consistem em expor uma cultura de células a uma determinada substância, avaliando-se por exemplo, uma ruptura da membrana celular (lise celular).⁴⁶

O ensaio de redução de MTT – brometo de [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio] – foi o primeiro ensaio de viabilidade celular desenvolvido para testes conduzidos em placas de 96 poços. Neste ensaio, o sal amarelado de MTT é reduzido no interior das mitocôndrias das células vivas a um produto roxo de formazana, o qual é extraído através da adição de dmsO.⁹¹ Como as células mortas não são capazes de realizar essa conversão, a formazana é utilizada como um quantificador de viabilidade das células testadas. O mecanismo dessa conversão não é bem elucidado, mas por se tratar de uma redução, envolve reações com moléculas como o NADH, que transferem elétrons para o MTT (ESQUEMA 3).

A formazana precipitada no meio intracelular acumula-se próximo a parede da célula, e pode ser convenientemente extraída com dmsO e quantificada por espectroscopia eletrônica na região do visível, através da determinação da absorbância em 560 nm.⁹²



ESQUEMA 3. Conversão do sal MTT para o produto Formazana.

4.5.2.1.1 Protocolo para determinar a viabilidade celular da HepG2: ensaio de redução do MTT

O ensaio para avaliação da atividade citotóxica foi realizado de acordo com o procedimento descrito na literatura.⁹¹ Em uma placa de 96 poços, foram distribuídas 10^4 de células de HepG2 em cada poço (100 μ L célula/poço), o controle do experimento não recebeu tratamento, e para a avaliação da citotoxicidade, as células foram tratadas com 11 concentrações diferentes de cada um dos produtos (600, 300, 100, 10, 7,5, 5,0 2,5, 1,0, 0,5, 0,25, e 0,1 μ Mol L⁻¹). A diluição foi realizada para se determinar as concentrações que não afetassem a viabilidade da célula em comparação ao controle. Foram avaliados três poços para o controle e para cada concentração em três experimentos independentes (triplicatas).

A viabilidade das células foi quantificada pela capacidade das células vivas de reduzir o sal amarelo MTT a um produto roxo de formazana. Desta forma, as microplacas foram incubadas em estufa a 37 °C, com 5% de CO_{2(g)} por 24 e 48 h. Após esse período, o meio foi descartado e acrescentou-se 100 μ L de uma solução de 0,5 μ g/mL de MTT e 100 μ L de uma solução 5mg/mL PBS. As microplacas foram incubadas por mais 3 h a 37 °C para a incorporação do MTT e formação dos precipitados de formazana. A seguir, o produto formazana foi dissolvido em 100 μ L de dmso e a absorbância foi medida por espectrofotometria a 560 nm. Todos os ensaios foram realizados em triplicata.

4.5.2.2 Medidas de fluorescência por citometria de fluxo e protocolo do ensaio de captação do 2-NBDG

A citometria de fluxo é uma técnica que analisa, por meio de um sistema óptico, um fluxo de partículas em suspensão, geralmente célula eucarióticas e procarióticas. As partículas são iluminadas por um laser, geralmente de argônio, posicionado a 90° do fluxo. Parâmetros físicos, como tamanho e granulosidade, são avaliados somente pela medida de dispersão da luz incidente, captada por detectores posicionados em frente perpendicularmente ao laser, respectivamente. Análises de constituintes químicos, por sua vez, normalmente dependem de marcação com sondas fluorescentes. O laser de argônio excita as partículas marcadas com a sonda e a emissão é captada por detectores posicionados perpendicularmente à fonte de laser.⁹³

A técnica de citometria de fluxo foi empregada neste trabalho nos ensaios de determinação do 2-desoxi-2-((7-nitro-2,1,3-benzoxadiazol-4-il)amino) (2-NBDG) (FIGURA 15), um marcador fluorescente análogo a D-glucose. O 2-NBDG é muito utilizado para monitorar a captação da glucose em células vivas, por ser incorporado ao meio intracelular por esses transportadores. Embora sensível ao ambiente, o marcador apresenta máximos de excitação/emissão em 465/540 nm e pode ser visualizado utilizando filtros ópticos. Os dados foram coletados no equipamento FACSCaliburtm utilizando o canal 533/30 (FL1, fluorescência no verde). O experimento foi realizado em triplicata para cada condição e em 3 experimentos independentes.

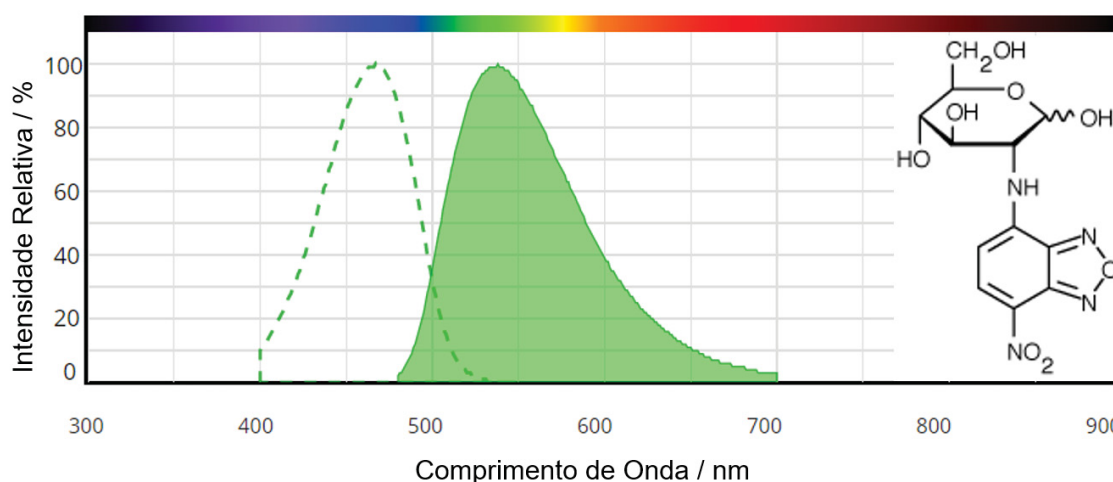


FIGURA 15. Espectro de absorvância do análogo 2-NBDG. No detalhe, a estrutura do 2-NBDG. Adaptado de: <https://www.aatbio.com/products/cell-meter-2-NBDG-glucose-uptake-assay-kit>

4.5.2.3 Padronização da curva de captação do análogo da D-glucose 2-NBDG

O análogo da D-glucose (2-NBDG) foi adicionado ao meio de cultura como anteriormente relatado por Yoshioka e colaboradores,⁹⁴ para se avaliar a taxa de captação da glicose. O ensaio foi padronizado após a realização da curva de concentração de 2-NBDG.

100 μ L da linhagem celular HepG2 foi cultivada em placa de 96 poços, contendo 10^4 células/poço nas condições normal e hiperglicêmica (meio DMEM com 5,0 mM L^{-1} e 55 mM L^{-1} de D-glucose respectivamente) por 24 h. Após essa incubação, os poços foram lavados 2 vezes com 100 μ L de PBS, e receberam a adição de 100 μ L de DMEM sem glicose. A seguir as microplacas foram incubadas em estufa a 37 °C, com 5% de $CO_{2(g)}$ por mais 3 h. As células foram

lavadas duas vezes, e então incubadas com 20 μM de 2-NBDG em meio de cultura livre de glicose por 20 min. As células cultivadas na ausência de 2-NBDG foram utilizadas como branco do ensaio.

A padronização da concentração ideal do 2-NBDG foi determinada após uma avaliação da curva de incubação da HepG2, tanto para condições normais, quanto para a hiperglicêmica com concentrações de 10, 20, 30, e 50 mMol L^{-1} de 2-NBDG. Para cada determinação, os dados de 5000 eventos de célula foram coletados no equipamento FACSCaliburtm utilizando o filtro 530/30 (FL1). O experimento foi realizado em triplicata para cada condição e em 3 experimentos independentes.

4.5.2.4 Ensaio de captação do 2-NBDG na presença dos compostos de vanádio

Após a padronização da concentração ideal do análogo, foi avaliada a capacidade de captação do 2-NBDG pelas células HepG2 em hiperglicemia e das células HepG2 em hiperglicemia tratadas com insulina (utilizada como referência) e com os dois produtos sintetizados em 2 concentrações diferentes para cada composto, que foram selecionadas pela avaliação da atividade citotóxica. Os experimentos foram realizados conforme descrito no item anterior, exceto pela adição de **V**₂ e **V**₁₄ nas concentrações finais de 0,5 e 0,1 $\mu\text{Mol L}^{-1}$ no meio hiperglicêmico.

4.5.3 Análises Estatísticas

As análises estatísticas foram realizadas através de uma comparação dos ensaios em relação aos controles (ensaio do MTT e captação da glicose) foi realizada empregando a análise de variância – Oneway – ANOVA, onde os valores foram expressos como média aritmética e considerando o desvio padrão de três experimentos independentes.

Para as variáveis descontínuas foram utilizados os testes de Chi-quadrado (χ^2) ou o teste Exato de Fischer bidirecional e, para as análises de correlação, o modelo descrito por Pearson (correlação linear). O programa *Statistica* para Windows 8.0 (*StatSoft*, Inc. Tulsa, OK) foi utilizado.

O teste t de Student⁹⁵ (EQUAÇÃO 6) foi utilizado para determinar a presença ou não de diferenças significativas entre os grupos de dados. O teste possui a

função de avaliar a hipótese nula de diferença entre dois grupos comparados a uma característica numérica, valor de corte.

$$t = \frac{\bar{x} - \mu}{s / \sqrt{n}}$$

[Eq. 6]

Onde: \bar{x} = média da amostra
 μ = média da população
S = desvio padrão
n = número de sujeitos

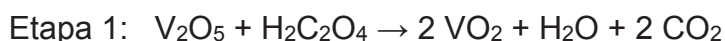
O valor de t é calculado para indicar o grau de significância dos resultados, então esse valor é comparado com um valor-p (valor de corte) de 0,05 que indica a probabilidade de obtenção de uma estatística igual ou não àquela observada em um conjunto de dados. Se o valor obtido for menor que 0,05 a diferença entre os conjuntos de dados é significativa, já se o valor for maior do que 0,05 essa diferença é considerada nula. Os cálculos do teste t foram realizados com auxílio do software Microsoft Excel 2016.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

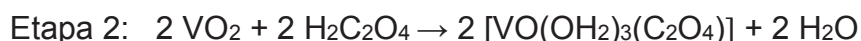
5.1 METODOLOGIA EMPREGADA NAS SÍNTESES

Nosso grupo de pesquisa tem focado na síntese de compostos solúveis em meio aquoso utilizando condições brandas de síntese. Entre os materiais de partida mais empregados para síntese de oxidoalcóxidos de vanádio(IV e V) podemos citar o VCl_3 ,⁹⁶ $\text{V}(\text{OBu}^t)_4$,⁹⁷ VOCl_3 ⁵⁵ e $\text{VO}(\text{OEt})_3$.⁹⁶ No entanto, estes são bastante instáveis e sofrem reações de hidrólise e condensação produzindo compostos insolúveis quando em contato com a água. Nossas tentativas iniciais de empregar o sulfato de vanadila como material de partida também não foram frutíferas, pois embora este seja solúvel em água, formando uma solução azul clara de $[\text{VO}(\text{OH}_2)_5]^{2+}$,⁶² ao basificar o meio de reação para promover a desprotonação dos álcoois, rapidamente precipitava um sólido verde-escuro insolúvel. Não se sabe ao certo a natureza deste sólido, mas os espectros de infravermelho não apresentaram bandas características de moléculas orgânicas, sugerindo que possa se tratar de uma mistura de oxohidróxidos de vanádio(IV) ou de valência mista (IV / V), os quais são descritos na literatura como insolúveis em água.⁴⁰

O uso de suspensões de NH_4VO_3 ou V_2O_5 com o álcool de interesse foi um dos primeiros métodos descritos na literatura para a obtenção de alcóxidos,⁵⁸ no entanto, já é amplamente conhecido que estes geram misturas de produtos difíceis de separar e caracterizar. Buscando materiais de partida que pudessem minimizar a ocorrência de reações de condensação que geram espécies oligoméricas insolúveis, o complexo $[\text{VO}(\text{OH}_2)_3(\text{C}_2\text{O}_4)] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$,⁹⁸ destacou-se por possuir duas posições de coordenação do vanádio ocupadas pelo oxalato, por ser obtido de forma cristalina e solúvel em água. Este composto pode ser preparado pela reação direta do V_2O_5 com o ácido oxálico em meio aquoso (EQUAÇÃO 7).



[Eq. 7]



A possibilidade de substituição das moléculas de água pelos álcoois quelantes, nos levou a realizar uma tentativa de síntese deste composto. Seguindo estritamente o procedimento descrito na literatura,⁹⁸ uma suspensão de V_2O_5 com

água recebeu a adição do ácido oxálico (H_2Ox) em uma proporção de 1:3, obtendo-se uma solução com a cor azul-escura desejada. No entanto, ao contrário do descrito no artigo original, não foi possível isolar nenhum sólido desta solução que não fosse obtido pela completa remoção do solvente. A impossibilidade de isolamento de material cristalino provavelmente deve-se a alta solubilidade do produto em água e ao ajuste das quantidades empregadas, 775 vezes menor que no procedimento original.

Optou-se por realizar a adição do 2-metil-2,4-pentanodiol (*mpd*) em álcool etílico, seguido da adição da base trietilamina.^{99,100} Na reação conduzida por 2 h, obtiveram-se dois produtos cristalinos, um azul claro esverdeado (**V₂**) e o outro verde-escuro (**V₁₄**) em rendimentos de 12% e 27%, respectivamente (TABELA 2).

TABELA 2. TEMPOS DE REAÇÃO, PRODUTOS E RENDIMENTOS DE REAÇÃO NA PROPORÇÃO BASE DIOL (1:1)

Álcool	Tempo (h)	Produto de reação	Rendimento (%)
<i>mpd</i>	½	Cristais verde-escuros (V₁₄)	35
	1	Mistura de cristais azul-claros esverdeados (V₂) e verde-escuros (V₁₄)	27
	2	Cristais azul-claros esverdeados (V₂)	44
	4	Não foi isolado nenhum produto cristalino	ND*
1,3- <i>bd</i>	De ½ a 4	Cristais azul-claro esverdeados (V₂)	80
3- <i>mcpd</i>	De ½ a 4	Cristais azul-claro esverdeados (V₂)	69

*ND = não determinado

Na tentativa de favorecer a formação de apenas um dos produtos (**V₂** ou **V₁₄**) na reação com o pré-ligante *mpd*, foram realizadas as alterações nas condições sintéticas discutidas a seguir:

A reação sem a adição da base gerou uma solução azul da qual não foi isolado nenhum produto e foi descartado. A reação com adição de trietilamina na proporção de 1:1 (base : *mpd*) sob refluxo foi realizada em quatro tempos de reação diferentes (TABELA 2). A reação conduzida por ½ h gerou apenas o produto **V₁₄**, enquanto as reações em tempos mais prolongados favoreceram a obtenção do produto **V₂**, sugerindo que os cristais azul-claros esverdeados possam ser o produto termodinâmico da reação e que os cristais verde escuros, o produto cinético.

A tentativa de adição de trietilamina na proporção de 2:1 (base : *mpd*) sob refluxo nos mesmos tempos apresentados acima, gerou apenas os cristais verde-escuros, obtendo-se um rendimento de 62%, evidenciando o efeito da quantidade de base presente na reação. O aumento na proporção para 3:1 e não alterou o resultado em relação a condição anterior (dados não mostrados).

As reações realizadas com os dióis 1,3-*bd* e o 3-*mcpd* variando-se o tempo de ½ a 4 h e em todas as proporções de base: álcool (de 1:1 até 3:1), levaram a obtenção apenas do produto **V₂**, puro e em alto rendimento. O produto **V₂** foi completamente caracterizado a partir dos cristais obtidos na reação com o *mpd* (descrito na Seção 5.2.1) e a confirmação de sua obtenção, para as reações com os outros dióis, foi realizada por IR e DRX de pó.

5.2 CARACTERIZAÇÃO DOS PRODUTOS COORDENADOS AOS DIÓIS

5.2.1 Análise por difração de raios X de monocristal

Os cristais azul-claros esverdeados no formato de paralelepípedo de **V₂** e os cristais verde-escuros hexagonais de **V₁₄** cristalizaram no sistema monoclinico, P 21/n. Os dados cristalográficos de coleta e os parâmetros estruturais selecionados são mostrados nas TABELAS 3 a 7, e as representações ORTEP das estruturas de **V₂** e **V₁₄** são apresentadas nas FIGURAS 16 e 19.

TABELA 3. DADOS CRISTALOGRAFICOS E DE REFINAMENTO PARA (Et₃NH₄)₂[(VO)₂(OH)₂(ox)₃] (**V₂**) e (Et₃NH)₄[V₁₄O₃₂(*mpd*)₂(ox)] (**V₁₄**)

	V₂	V₁₄
Fórmula empírica	2(C ₆ H ₁₆ N), C ₆ H ₄ O ₁₆ V ₂	4(C ₆ H ₁₆ N), C ₁₄ H ₂₄ O ₄₀ V ₁₄
Massa molar/ g.mol ⁻¹	638,37	1954,28
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclínico, P 21/n	Monoclínico, P 21/n
a/Å	7,7183(14)	14,4089(14)
b/Å	18,529(3)	19,1584(17)
c/Å	9,6202(16)	25,578(2)
α/°	90	90
β/°	97,047(6)	94,476(3)
γ/°	90	90
Volume/ Å ³	1365,4(4)	7039,3(11)
Z	2	4
Densidade/mg/m ³	1,553	1,844
F(000)	664	3944
Coeficiente de absorção/mm ⁻¹	0,760	1,856
Dimensões do cristal/mm	0,207 x 0,109 x 0,073	0,172 x 0,225 x 0,377
Faixa de coleta de dados (ângulo θ)/°	3,6 a 27	2,9 a 27,3
Número de reflexões coletadas	60240	157602
Número de reflexões independentes	2973 [R(int) = 0,081]	15780 [R(int) = 0,077]
Qualidade de ajuste no F ²	1,045	1,131
R (dados observados)	R ₁ = 0,032, wR ₂ = 0,064	R ₁ = 0,117, wR ₂ = 0,238
R total	R ₁ = 0,048, wR ₂ = 0,067	R ₁ = 0,159, wR ₂ = 0,264
Maior densidade eletrônica residual no mapa de diferença / e.Å ⁻³	0,28 e -0,29	2,12 e -1,28
Localização da densidade eletrônica residual	Próximo ao átomo C3	V6

(**V₂**): $w=[\sigma^2(\text{Fo}^2)+(0,0284 \cdot \text{P})^2+0,5915 \cdot \text{P}]^{-1}$ onde $\text{P}=(\text{Fo}^2+2\text{Fc}^2)/3$

(**V₁₄**): $w=[\sigma^2(\text{Fo}^2)+192,3853 \cdot \text{P}]^{-1}$ onde $\text{P}=(\text{Fo}^2+2\text{Fc}^2)/3$

5.2.1.1 Estrutura de $(\text{Et}_3\text{NH}_4)_2[(\text{VO})_2(\text{OH}_2)_2(\text{ox})_3]$ (**V₂**)

O produto **V₂** corresponde a um complexo binuclear de vanádio(IV) de fórmula $(\text{Et}_3\text{NH}_4)_2[\text{V}_2\text{O}_2(\text{OH}_2)_2(\text{ox})_3]$, em que os centros metálicos são conectados por um oxalato em ponte na forma bidentada (FIGURA 16). A esfera de coordenação de cada vanádio é completada por um oxalato, uma água e um grupo oxo (O^{2-}) terminal. A carga do complexo é balanceada por dois cátions trietilamônio.

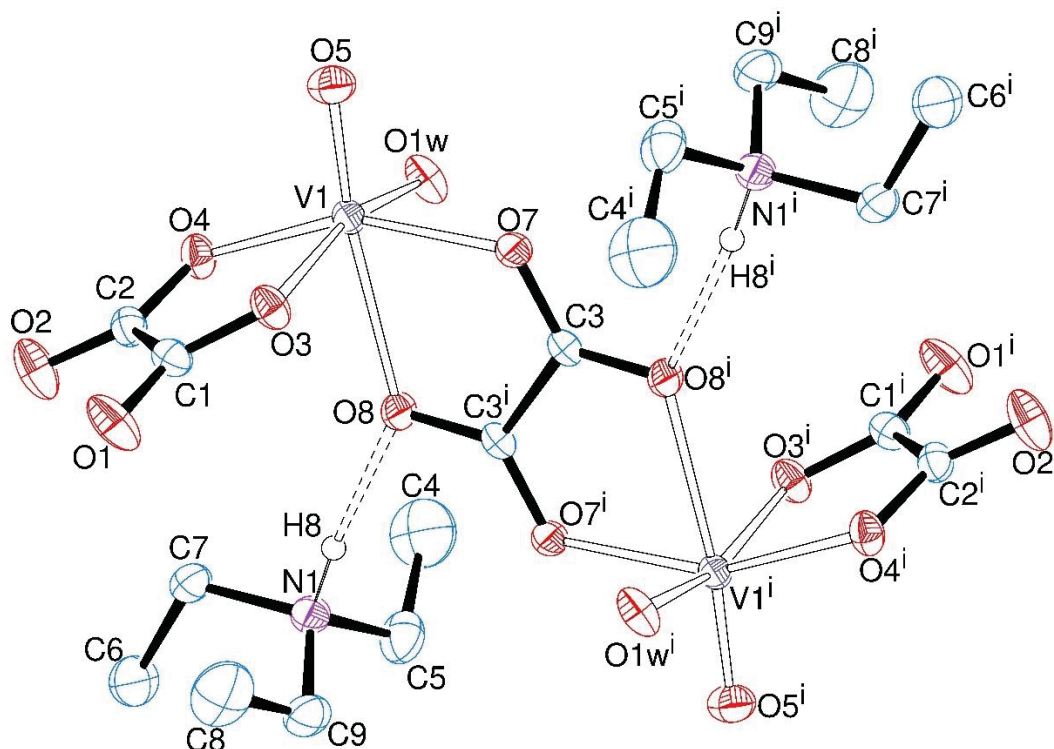


FIGURA 16. Representação ORTEP de $(\text{Et}_3\text{NH}_4)_2[\text{V}_2\text{O}_2(\text{OH}_2)_2(\text{ox})_3]$ (**V₂**), com esquema de numeração dos átomos apresentando sua simetria e a ligação de hidrogênio $\text{N}(1)\cdots\text{H}(8)\cdots\text{O}(8)$. Os elipsoides térmicos foram representados com 40% da densidade de probabilidade eletrônica em cada átomo.

A geometria de coordenação do centro de vanádio(IV) em **V₂** é a de um octaedro distorcido em função da posição *cis* dos anéis quelato. O ângulo $\text{O}(7)\text{--V}(1)\text{--O}(8)$ envolvendo o ligante ox^{2-} em ponte de $74,09(4)^\circ$ é menor do que o observado para o ox^{2-} terminal de $\text{O}(3)\text{--V}(1)\text{--O}(4)$ de $81,51(5)^\circ$. O grupo oxalato terminal apresenta distâncias $\text{V}(1)\text{--O}(3)$ e $\text{V}(1)\text{--O}(4)$ de $1,9739(12)$ Å e $1,9878(13)$ Å respectivamente, e estas são condizentes com os valores encontrados em outros complexos de vanádio(IV) com oxalato.⁹⁸ Os comprimentos de ligação na vanadila ($\text{V}=\text{O}$) de $1,5857(13)$ Å e do $\text{V}\text{--OH}_2$ em $\text{V}(1)\text{--O}(1w)$ de $2,0245(14)$ Å, estão de acordo com o relatado para outros complexos de oxovanádio(IV) (TABELA 4).¹⁰¹

TABELA 4. COMPRIMENTOS DE LIGAÇÃO (Å) E ÂNGULOS (°) SELECIONADOS PARA $(\text{Et}_3\text{NH}_4)_2[\text{V}_2\text{O}_2(\text{OH}_2)_2(\text{ox})_3]$, (V_2)

V(1)-O(5)	1,5857(13)	O(1)-C(1)	1,218(2)
V(1)-O(4)	1,9739(12)	O(2)-C(2)	1,221(2)
V(1)-O(3)	1,9878(13)	O(3)-C(1)	1,276(2)
V(1)-O(1w)	2,0245(14)	O(4)-C(2)	1,279(2)
V(1)-O(7)	2,0477(12)	O(7)-C(3)	1,253(2)
V(1)-O(8)	2,3490(12)	O(8)-C(3)	1,243(2)
O(4)-V(1)-O(7)	156,07(5)	O(3)-V(1)-O(1w)	161,09(6)
O(5)-V(1)-O(8)	172,51(6)	O(4)-V(1)-O(8)	82,30(5)
O(5)-V(1)-O(4)	105,19(6)		

Cada complexo está envolvido em uma rede de ligações de hidrogênio intermoleculares que envolve os hidrogênios dos cátions trietilamônio, os oxigênios do oxalato e os hidrogênios das águas coordenadas aos centros de vanádio (FIGURA 17). A interação mais forte envolve o oxigênio do oxalato em ponte e o cátion trietilamônio $\text{N}(1)\text{-H}(8)\cdots\text{O}(8)$ e apresenta uma distância de ligação de 1,87 Å e um ângulo de 174°. O ligante aquo está envolvido em duas ligações de hidrogênio fortes $\text{O}(1\text{w})\text{-H}(19)\cdots\text{O}(1)$ de 1,87(3) Å e $\text{O}(1\text{w})\text{-H}(21)\cdots\text{O}(2)$ de 1,98(3) Å, ambas com ângulos de 168°. As interações $\text{C-H}\cdots\text{O}$ são bifurcadas e fracas.¹⁰²

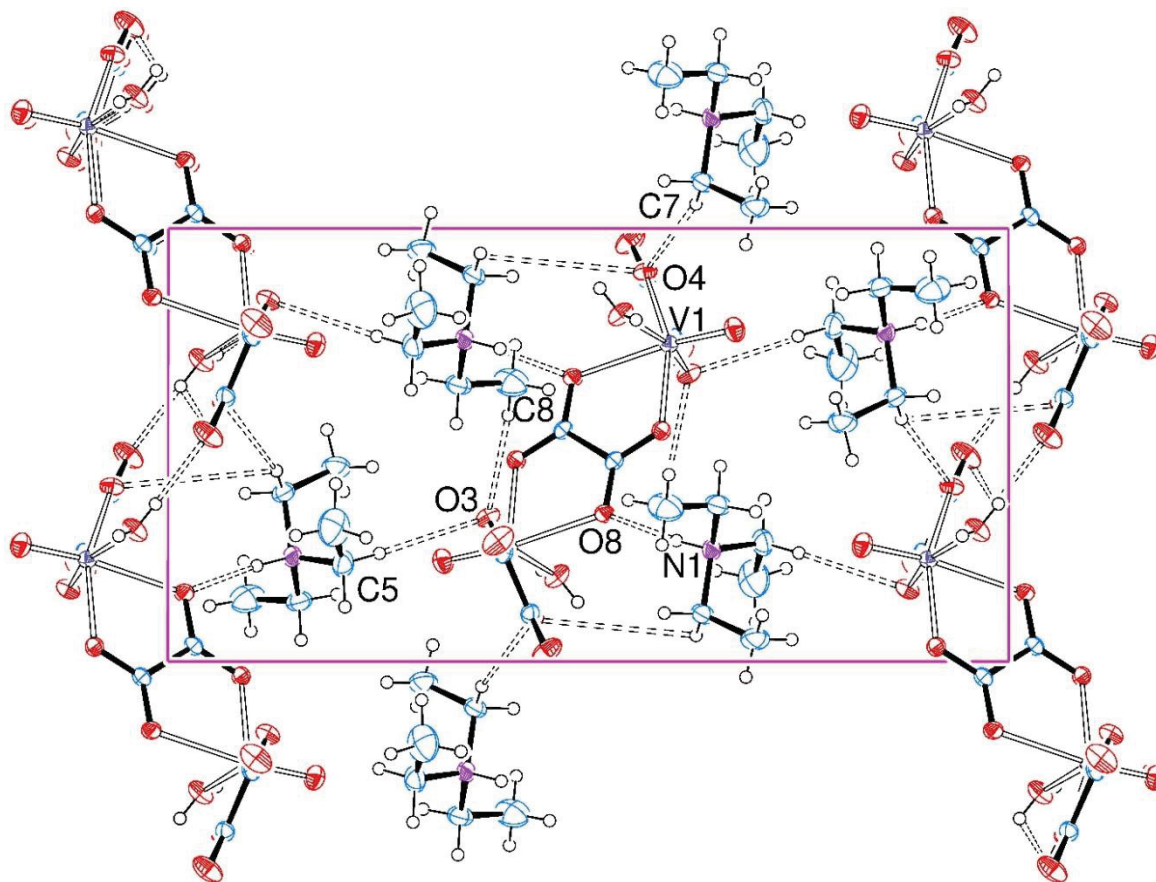
FIGURA 17. Empacotamento cristalino de V_2 ao longo do eixo a, mostrando as ligações de hidrogênio que estabilizam a estrutura cristalina do produto.

TABELA 5. COMPRIMENTO (Å) E ÂNGULO (°) DAS LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO ENVOLVENDO $(\text{Et}_3\text{NH}_4)_2[(\text{VO})_2(\text{OH}_2)_2(\text{ox})_3] \mathbf{V}_2$

Tipo de ligação	Produto (I)	Comprimento	Ângulo	Classificação*
N-H...O	N(1)-H(8)...O(8)	1,98(2)	174,4(19)	Forte
C-H...O	C(7)-H(3)...O(4)	2,62(2)	162,2(18)	Fraca
	C(5)-H(12)...O(3)	2,64(2)	166,0(19)	Fraca
	C(8)-H(13)...O(3)	2,45(2)	158(2)	Fraca
O-H...O	O(1w)-H(19)...O(1)	1,87(3)	168(3)	Forte
	O(1w)-H(21)...O(2)	1,98(3)	168(2)	Forte

*Baseada no comprimento de ligação H...B, onde B = átomo receptor e o ângulo.

O banco de dados do CCDC apresenta um total de 29 complexos binucleares de oxovanádio(IV) contendo oxalato em ponte, e diferentes ligantes terminais (FIGURA 18).¹⁰³⁻¹¹¹ Em todos os compostos relatados, o centro de vanádio possui uma geometria octaédrica distorcida com o oxalato se coordenando ao centro de vanádio formando uma estrutura quelante bidentada (FIGURA 17). Na literatura, foi relatado apenas um composto semelhante a \mathbf{V}_2 ,¹⁰⁴ porém com o contraíon $(\text{PPh}_4)^+$, o qual foi obtido acidentalmente na tentativa de preparar um complexo heterometálico empregando $\text{K}_3[\text{V}^{\text{III}}(\text{ox})_3]^{3-}$, $(\text{PPh}_4)\text{Cl}$ e $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$ como materiais de partida.

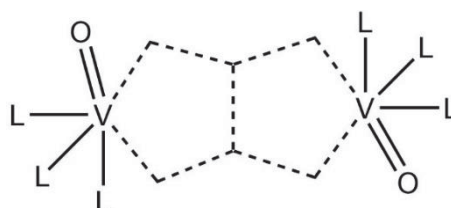


FIGURA 18. Estrutura dos complexos de oxovanádio(IV) com ligantes oxalatos já sintetizados, onde L = H_2O , ox^{2-} , OH^- , Cl^- , EtO^- , EtCH_2O^- , NCS^- , py.

5.2.1.2 Estrutura de $(\text{Et}_3\text{NH})_4[\text{V}_{14}\text{O}_{32}(\text{mpd})_2(\text{ox})] (\mathbf{V}_{14})$

A estrutura de $(\text{Et}_3\text{NH})_4[\text{V}_{14}\text{O}_{32}(\text{mpd})_2(\text{ox})] (\mathbf{V}_{14})$ é compreendida por um polioxoânion, contendo 14 centros de vanádio e 32 grupos oxo, formando um agregado polimetálico do tipo gaiola-aberta que encapsula um oxalato e é funcionalizada por duas unidades do ligante 2-metil-2,4-pentanodiolato (mdp^{2-}). A carga do polioxovanadato é balanceada por quatro cátions trietilamônio que atuam como contraíons. A estrutura do polioxoânion foi satisfatoriamente refinada, no entanto, o carbono C14 do mdp^{2-} apresentou alto grau de desordem, e foi refinado isotropicamente.

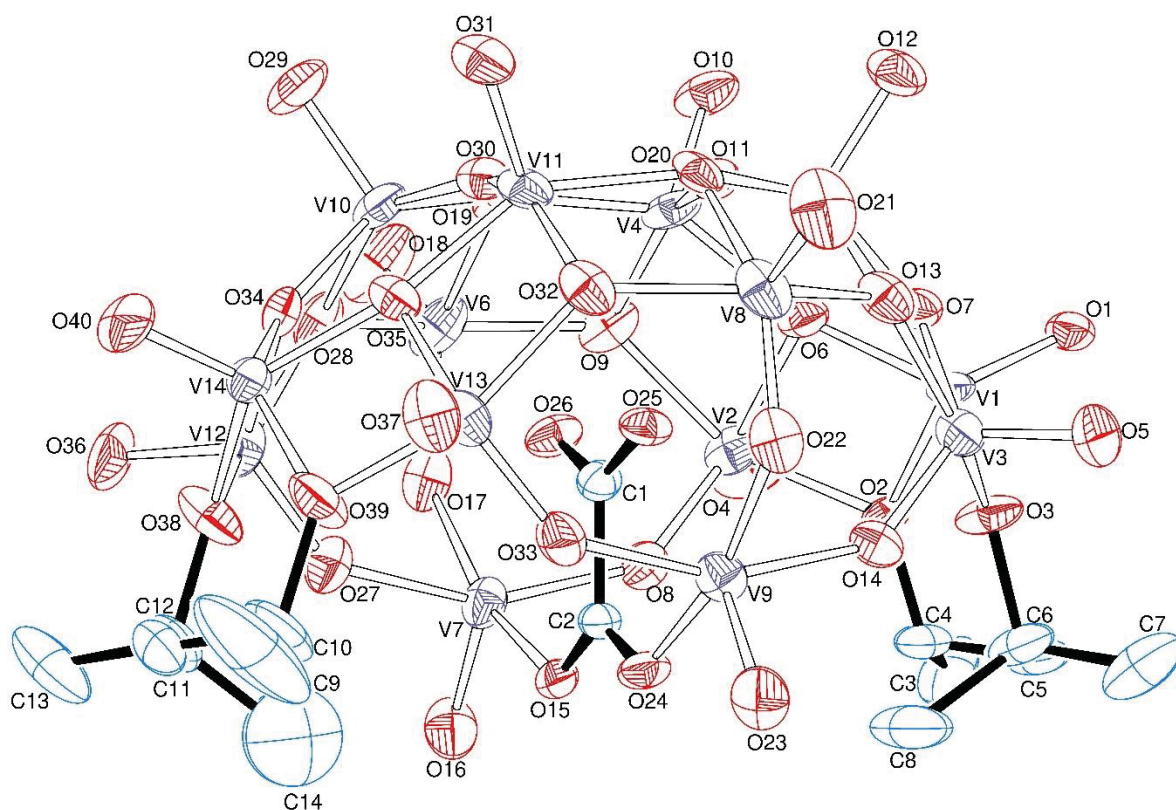


FIGURA 19. Representações ORTEP da estrutura de $(\text{Et}_3\text{NH})_4[\text{V}_{14}\text{O}_{32}(\text{mpd})_2(\text{ox})]$, (**V₁₄**), com esquema de numeração dos átomos enfatizando o oxalato e os *mpd* coordenados. Os elipsoides térmicos foram representados com 40% da densidade de probabilidade eletrônica em cada átomo. Os átomos hidrogenóides não foram incluídos na representação.

A FIGURA 19 mostra a estrutura de **V₁₄** evidenciando a presença de um eixo C_2 coincidente com a ligação C–C do oxalato, e destaca os dois mdp^{2-} localizados nas extremidades mais próximas da cavidade e coordenados aos centros de vanádio V(1), V(2) e V(3), em um lado da estrutura, e V(12), V(13) e V(14), do outro.

O estudo de estruturas de polioxovanadatos do tipo gaiola-aberta¹¹² funcionalizada é recente e poucos exemplos foram relatados, mas entre as características comuns destaca-se a presença de uma molécula ou íon hóspede.^{113,114} Os hóspedes podem ser reconhecidos pelo hospedeiro por diferentes interações, como as interações eletrostáticas, ligações de hidrogênio e interações ânion- π .^{114,115} No **V₁₄**, ocorre a coordenação do oxalato a estrutura do agregado por dois centros de vanádio através das ligações V(9)–O(24) e V(7)–O(15) que o posicionam para o centro da cavidade. Os outros oxigênios do oxalato, O(25) e O(26), interagem com a densidade de carga positiva do interior da cavidade através de forças eletrostáticas.

TABELA 6. COMPRIMENTOS DE LIGAÇÃO (Å) E ÂNGULOS (°) SELECIONADOS PARA $(\text{Et}_3\text{NH}_4)_4[\text{V}_{14}\text{O}_{32}(\text{mpd})_2(\text{ox})]$, V_{14}

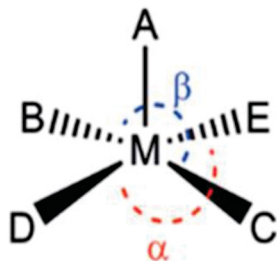
V(1)-O(1)	1,600(7)	V(3)-O(3)	1,982(8)
V(1)-O(2)	1,965(8)	V(3)-O(5)	1,598(9)
V(1)-O(3)	1,935(8)	V(3)-O(7)	1,950(8)
V(1)-O(6)	1,941(8)	V(3)-O(13)	1,946(8)
V(1)-O(7)	1,939(7)	V(3)-O(14)	1,669(7)
V(2)-O(2)	1,939(8)	C(1)-C(2)	1,525(13)
V(2)-O(4)	1,602(9)	C(1)-O(26)	1,251(12)
V(2)-O(6)	1,961(8)	C(1)-O(25)	1,252(11)
V(2)-O(8)	1,670(8)	C(2)-O(15)	1,244(12)
V(2)-O(9)	1,922(8)	C(2)-O(24)	1,263(12)
O(1)-V(1)-O(3)	112,4(4)	O(9)-V(2)-O(6)	75,4(3)
O(1)-V(1)-O(7)	110,4(4)	O(2)-V(2)-O(6)	75,4(3)
O(3)-V(1)-O(7)	77,1(3)	O(5)-V(3)-O(14)	109,2(5)
O(1)-V(1)-O(6)	111,4(4)	O(5)-V(3)-O(13)	101,8(4)
O(3)-V(1)-O(6)	136,1(4)	O(14)-V(3)-O(13)	95,8(4)
O(7)-V(1)-O(6)	90,4(3)	O(5)-V(3)-O(7)	119,5(5)
O(1)-V(1)-O(2)	108,5(4)	O(14)-V(3)-O(7)	131,2(4)
O(3)-V(1)-O(2)	88,4(4)	O(13)-V(3)-O(7)	74,3(3)
O(7)-V(1)-O(2)	141,0(3)	O(5)-V(3)-O(3)	100,1(5)
O(6)-V(1)-O(2)	75,3(3)	O(14)-V(3)-O(3)	97,6(4)
O(4)-V(2)-O(8)	108,7(6)	O(13)-V(3)-O(3)	148,9(3)
O(4)-V(2)-O(9)	99,5(5)	O(7)-V(3)-O(3)	75,8(3)
O(8)-V(2)-O(9)	97,4(4)	O(26)-C(1)-O(25)	128,9(10)
O(4)-V(2)-O(2)	100,0(5)	O(26)-C(1)-C(2)	115,6(9)
O(8)-V(2)-O(2)	97,1(4)	O(25)-C(1)-C(2)	115,6(9)
O(9)-V(2)-O(2)	150,5(4)	O(15)-C(2)-O(24)	124,2(9)
O(4)-V(2)-O(6)	122,8(5)	O(15)-C(2)-C(1)	118,3(9)
O(8)-V(2)-O(6)	128,5(4)	O(24)-C(2)-C(1)	117,5(9)

Cada centro metálico apresenta um grupamento vanadila que aponta para fora da estrutura do polioxoânion. Os comprimentos de ligação variam de 1,572(8) a 1,604(8) Å e estão dentro da faixa relatada para a ligação do tipo V=O terminal.¹⁰¹ O ânion oxalato encontrado no centro da estrutura apresenta comprimentos de ligação de C–C de 1,525(13) Å, valor que se encontra próximo ao relatado para ligações simples de carbono-carbono.⁹⁸

Para o oxalato encapsulado, as ligações entre C(1)–O(25) e C(1)–O(26) apresentam valores muito próximos de (1,252(11) e 1,251(12) Å), e as ligações C(2)–O(15) e C(2)–O(24), são de 1,244(12) e 1,263(12) Å, respectivamente, correspondendo a valores próximos aos encontrados na literatura para a distância C–O e C=O.⁹⁸ Os ângulos encontrados entre os átomos de carbono e oxigênio são de 115,5(9) a 128,9(10)°, e estão de acordo com os relatados para outros compostos de vanádio.⁹⁸

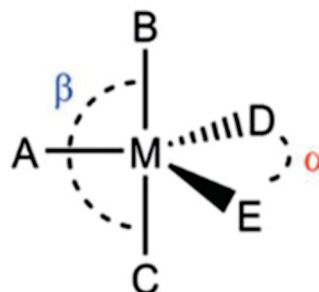
Em função do grande número de ligações em ponte duplas ($\mu_2\text{-O}$) e triplas ($\mu_3\text{-O}$) os vanádios pentacoordenados possuem geometrias distorcidas que podem

se aproximar da bipiramidal trigonal ou piramidal quadrática. O parâmetro estrutural quantitativo τ (tau, EQUAÇÃO 8), descrito por Cornman e colaboradores¹¹⁶ foi empregado para investigar a geometria em torno dos centros de vanádio, nos diferentes ambientes de coordenação.



PIRÂMIDE DE BASE QUADRADA

$$\tau = 0$$



BIPIRÂMIDE TRIGONAL

$$\tau = 1$$

Valor de τ	Geometria obtida
$\tau = 0$	Pirâmide de base quadrada (PBQ)
$\tau = 1$	Bipirâmide trigonal (BPT)
$\tau = 0,5$	Simetria C_{2v}
$0 \leq \tau \leq 0,5$	Pirâmide base quadrada distorcida
$0,5 \leq \tau \leq 1$	Bipirâmide trigonal distorcida

$$\tau = \frac{\beta - \alpha}{60} \quad [\text{Eq. 8}]$$

O parâmetro τ pode variar de 0 a 1, onde o valor zero é atribuído à geometria piramidal quadrática, o valor de 0,5 a centros metálicos com simetria C_{2v} e o valor de 1 corresponde à geometria bipiramidal trigonal. Na estrutura do **V₁₄**, os valores de τ variaram de 0,02 a 0,08 para a maioria dos centros de vanádio, evidenciando uma geometria piramidal quadrática levemente distorcida. Uma maior variação de τ (0,29 a 0,36) e de distorção da geometria foi determinada para os vanádios V(2), V(3), V(12), e V(13) os quais estão coordenados ao *mpd*²⁻.

A estrutura estendida do **V₁₄** apresenta o polioxoânion envolvido em uma extensa rede de ligações de hidrogênio C–H...O fracas com os cátions trietilamônio. Apenas duas ligações de hidrogênio fortes do tipo N–H...O (N(1)-H(40)...O(37) e N(4)-H(88)...O(4)) foram encontradas e envolvem cátions trietilamônio e os oxigênios da vanadila de V(2) e V(13), relacionadas pelo eixo C_2 .

A única interação direta entre os ânions se dá através de uma ligação de hidrogênio fraca envolvendo o grupo CH₃ do ligante *mpd*²⁻ e o oxigênio da vanadila (C(8)–H(12)...O(10), com um comprimento de 2,43 Å e um ângulo de 138°)

(FIGURA 20b). Esta figura evidencia ainda uma alternância entre a disposição das cavidades dos POV.

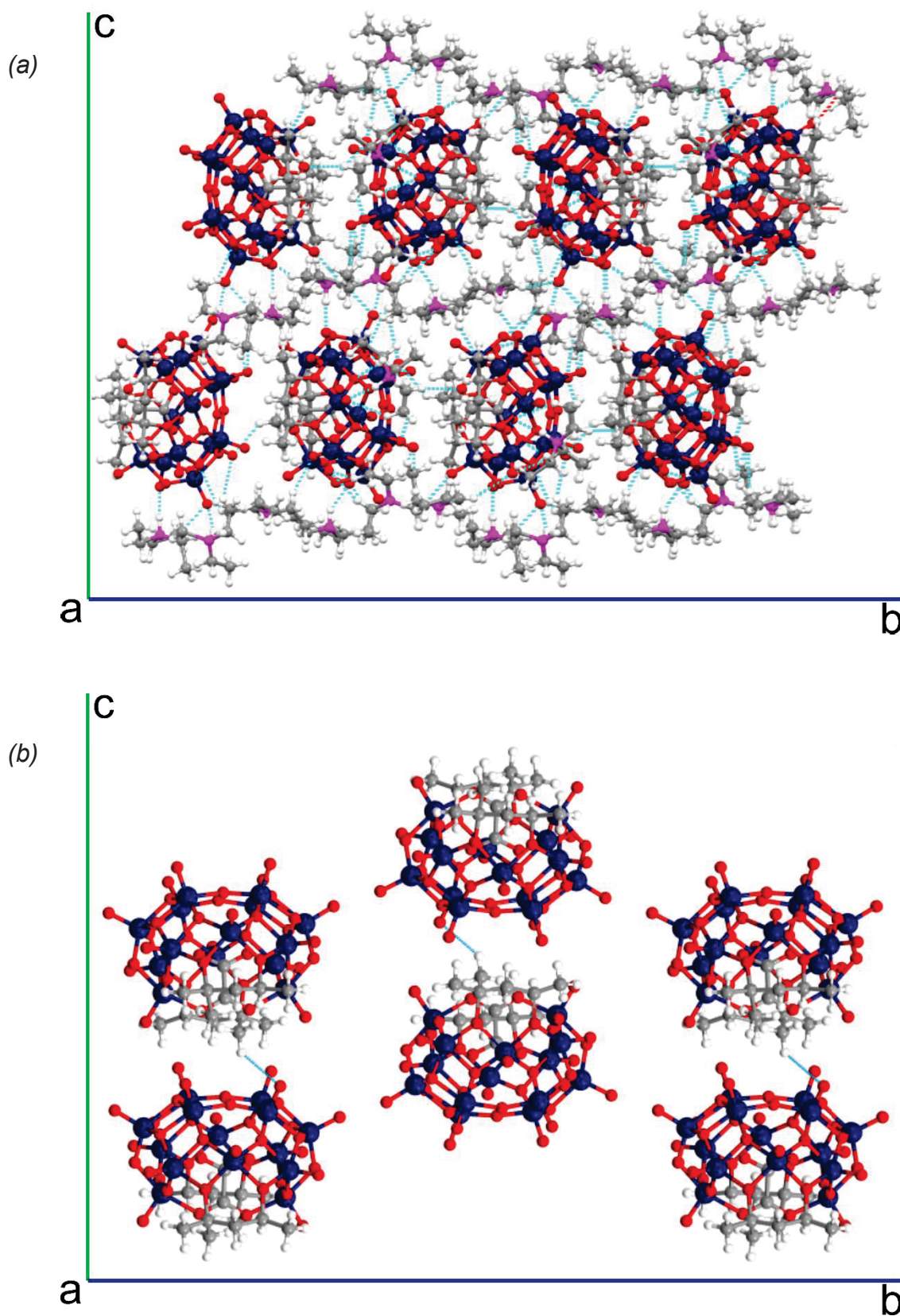


FIGURA 20. (a) Empacotamento cristalino de V_{14} ao longo do eixo a : (a) mostrando todas as ligações de hidrogênio e (b) destacando as interações entre os POV. Neste caso os cátions foram omitidos.

TABELA 7. COMPRIMENTOS (Å) E ÂNGULOS (°) DAS LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO ENVOLVENDO (Et₃NH)₄[V₁₄O₃₂(mpd)₂(ox)] V₁₄

Tipo de ligação	Produto (V ₁₄)	Comprimento	Ângulo	Classificação*
N-H...O	N(1)-H(40)...O(37)	1,91	146,4	Forte
	N(2)-H(56)...O(1)	2,25	138,0	Forte
	N(3)-H(72)...O(18)	2,46	155,0	Forte
	N(4)-H(88)...O(4)	1,92	157,6	Forte
C-H...O	C(8)-H(11)...O(14)	2,24	141,7	Fraca
	C(8)-H(12)...O(10)	2,43	137,3	Fraca
	C(14)-H(24)...O(15)	2,56	140,4	Fraca
	C(15)-H(25)...O(37)	2,52	155,6	Fraca
	C(16)-H(28)...O(23)	2,50	147,8	Fraca
	C(18)-H(34)...O(14)	2,51	141,6	Fraca
	C(20)-H(39)...O(18)	2,54	143,1	Fraca
	C(21)-H(41)...O(12)	2,34	145,6	Fraca
	C(21)-H(43)...O(1)	2,65	161,1	Fraca
	C(24)-H(50)...O(6)	2,64	166,9	Fraca
	C(26)-H(54)...O(40)	2,60	141,4	Fraca
	C(26)-H(55)...O(36)	2,40	158,1	Fraca
	C(27)-H(59)...O(28)	2,60	140,4	Fraca
	C(28)-H(60)...O(5)	2,27	151,5	Fraca
	C(29)-H(63)...O(12)	2,48	148,9	Fraca
	C(30)-H(66)...O(16)	2,53	147,3	Fraca
	C(37)-H(84)...O(31)	2,52	155,6	Fraca

*Baseada no comprimento de ligação H...B, onde B = átomo receptor e o ângulo.

5.2.2 Somatório da valência de ligação (SVL) no V₁₄

Para confirmar a carga do polioxoânion no V₁₄ e estimar o estado de oxidação dos centros de vanádio, foi utilizado o método da somatória da valência de ligação SVL (do inglês BVS – *Bond Valence Sum*).⁹⁵ Este é um método clássico da química de coordenação que tem sido aplicado na caracterização de polioxometalatos de valência mista. As EQUAÇÕES 9 e 10 resumem o cálculo empregado na somatória.

$$\sum_j v_{ij} = V_i \quad [\text{Eq. 9}]$$

$$\text{Onde: } v_{ij} = \exp [(R_{ij} - d_{ij})/b] \quad [\text{Eq. 10}]$$

Nessa equação, leva-se em conta a distância entre o átomo central, e a ligação apenas com os mesmos átomos, no caso do V₁₄, entre vanádio e oxigênio. A somatória de ligação de valência entre dois átomos (v) deve ser igual a valência proposta (V_i), o valor que mais se aproximar a valência proposta, corresponde à carga do átomo central. Na equação 8, b é uma constante empírica igual a 0,37 Å, e R_{ij} é o parâmetro de ligação de valência, que se altera conforme o cátion (V^{IV} = 1,784 e V^V = 1,803).⁴⁹

TABELA 8. VALORES CALCULADOS PARA CADA CENTRO DE VANÁDIO DO PRODUTO **V₁₄**

Centro de Vanádio	Soma para Vanádio(V)	Soma para Vanádio(IV)
V(1)	4,457	4,234
V(2)	5,224	4,962
V(3)	5,145	4,887
V(4)	5,131	4,874
V(5)	4,965	4,717
V(6)	5,092	4,837
V(7)	4,258	4,045
V(8)	5,090	4,835
V(9)	3,817	3,626
V(10)	5,121	4,864
V(11)	5,103	4,848
V(12)	5,159	4,901
V(13)	5,169	4,910
V(14)	4,360	4,360

O cálculo da SVL apresentou uma relação de quatro centros de vanádio(IV) e dez centros de vanádio(V), condizente com espécies de POV de valência mista.¹¹⁷ A FIGURA 21 apresenta o ambiente de coordenação dos centros de vanádio(IV) indicados pelos centros de V(1), V(7), V(9) e V(14) que apresentam carga próxima a quatro (valores entre 3,7 e 4,2). Os centros V(1) e V(14) estão ligados aos dois oxigênios do diolato, já o os centros V(7) e V(9) estão ligados aos oxigênios do oxalato encapsulado. Os demais centros de vanádio levaram a somatórias entre 4,9 e 5,2 e são apresentados na TABELA 8.

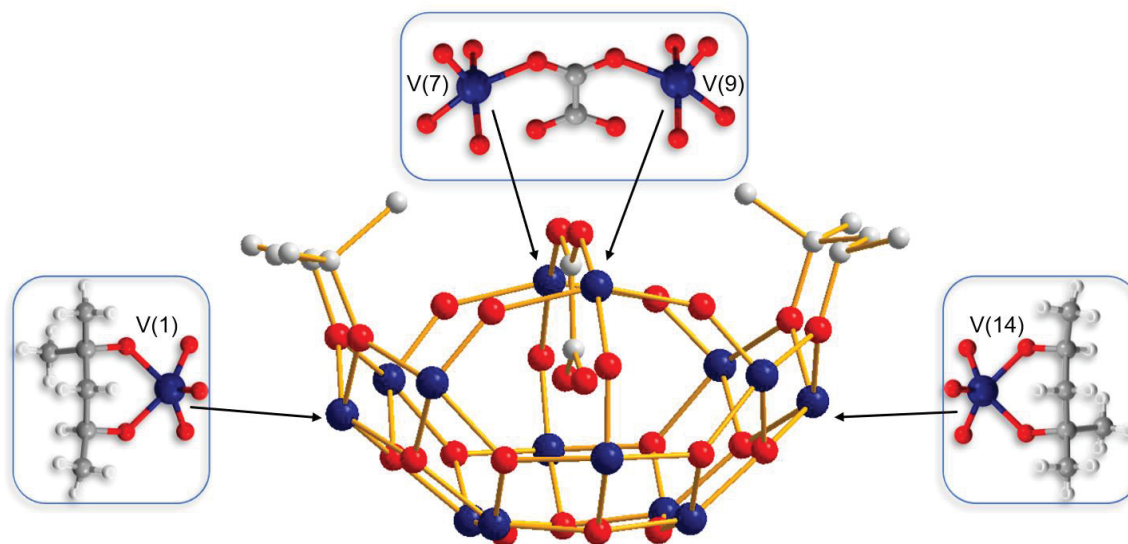


FIGURA 21. Representação de bolas e bastão do **V₁₄**, destacando-se o ambiente de coordenação dos centros de vanádio(IV). Onde: vermelho = oxigênio; azul = vanádio; cinza = carbono.

5.2.3 Análise dos padrões estruturais presentes na estrutura do **V₁₄**

Buscando compreender a formação do **V₁₄** e comparar seu padrão estrutural inédito com outros polioxovanadatos comumente obtidos por automontagem, realizou-se um estudo detalhado de como as unidades básicas de construção de cada POV se organizam. Para tal estudo, selecionou-se os ânions octadecavanadato, $[V_{18}O_{42}]^{5-}$ (**V₁₈**, FIGURA 22a)¹¹⁸ e o dodecavanadato, $[V_{12}O_{32}]^{4-}$ (**V₁₂**, FIGURA 22b), mais comumente obtidos e avaliados em suas propriedades químicas e de reatividade.¹¹⁹

A estrutura pseudoesférica do **V₁₈** pode ser decomposta em 7 planos principais, alternando os planos que contém apenas grupos oxo, dos que contém apenas vanádio. A estrutura é completada por dois centros de vanádio localizados acima e abaixo dos planos 1 e 7. Já, a estrutura do tipo tigela do **V₁₂** pode ser vista como intermediária das reações de policondensação para obtenção do **V₁₈**. Comparativamente ela apresenta os planos 1 a 5 bastante similares em distancias e distribuição dos átomos, diferenciando-se pela ausência do vanádio abaixo do plano 1 e dos grupos vanadatos que completariam a estrutura de gaiola fechada.

Em uma primeira análise do **V₁₄** a estrutura não parece estar relacionada com as estruturas do **V₁₈** e do **V₁₂**, pois possui 4 planos principais mistos que contém centros de vanádio e grupos oxo. No entanto, uma análise mais detalhada revela características interessantes que podem auxiliar na compreensão da disposição espacial dos diferentes componentes do **V₁₄**.

Observa-se uma grande distorção da estrutura do **V₁₄** (FIGURA 22c) em função do encapsulamento do ox^{2-} (um íon bastante volumoso) e da coordenação do mpd^{2-} , ocorrendo a formação de um anel de 6 membros, estabilizado pelo efeito quelato, com isso, os centros de vanádio coordenados a apenas um dos oxigênios do mpd^{2-} – V(2), V(3), V(12) e V(13) – sofrem uma maior distorção em sua geometria, se comparados aos outros centros metálicos presentes no agregado. Esta resulta numa expansão do diâmetro do POV, que varia de 7,59 e 7,67 Å no plano 4 do **V₁₈** e do **V₁₂**, respectivamente, para 8,58 Å entre os vanádios V(1) e V(14) do **V₁₄** (ambos coordenados aos dois oxigênios do diol e localizados entre os planos 2 e 3).

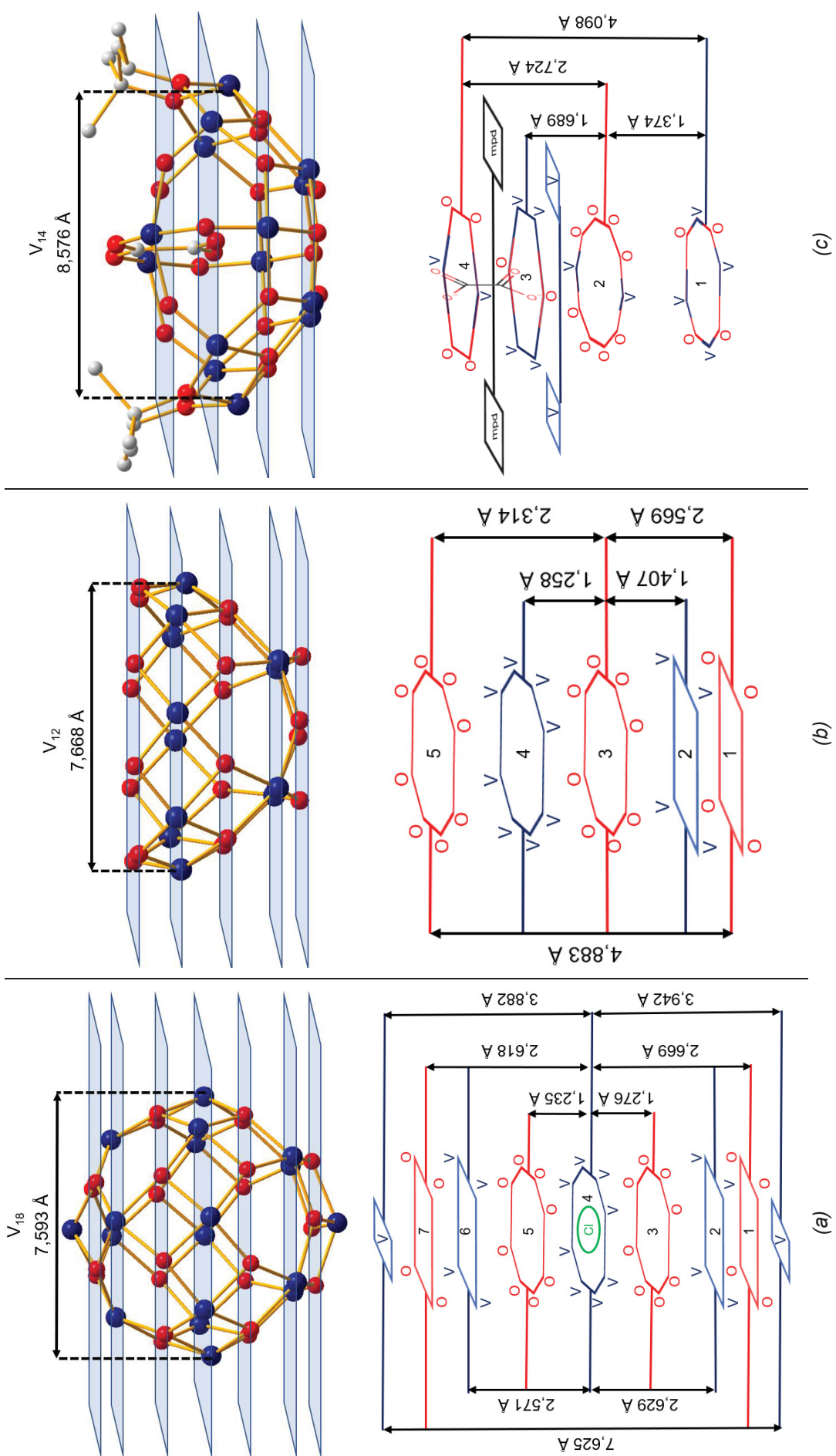


FIGURA 22. Comparações entre as planificações dos seguintes compostos: (a) V_{18} , (b) V_{12} , e (c) produto V_{14} .

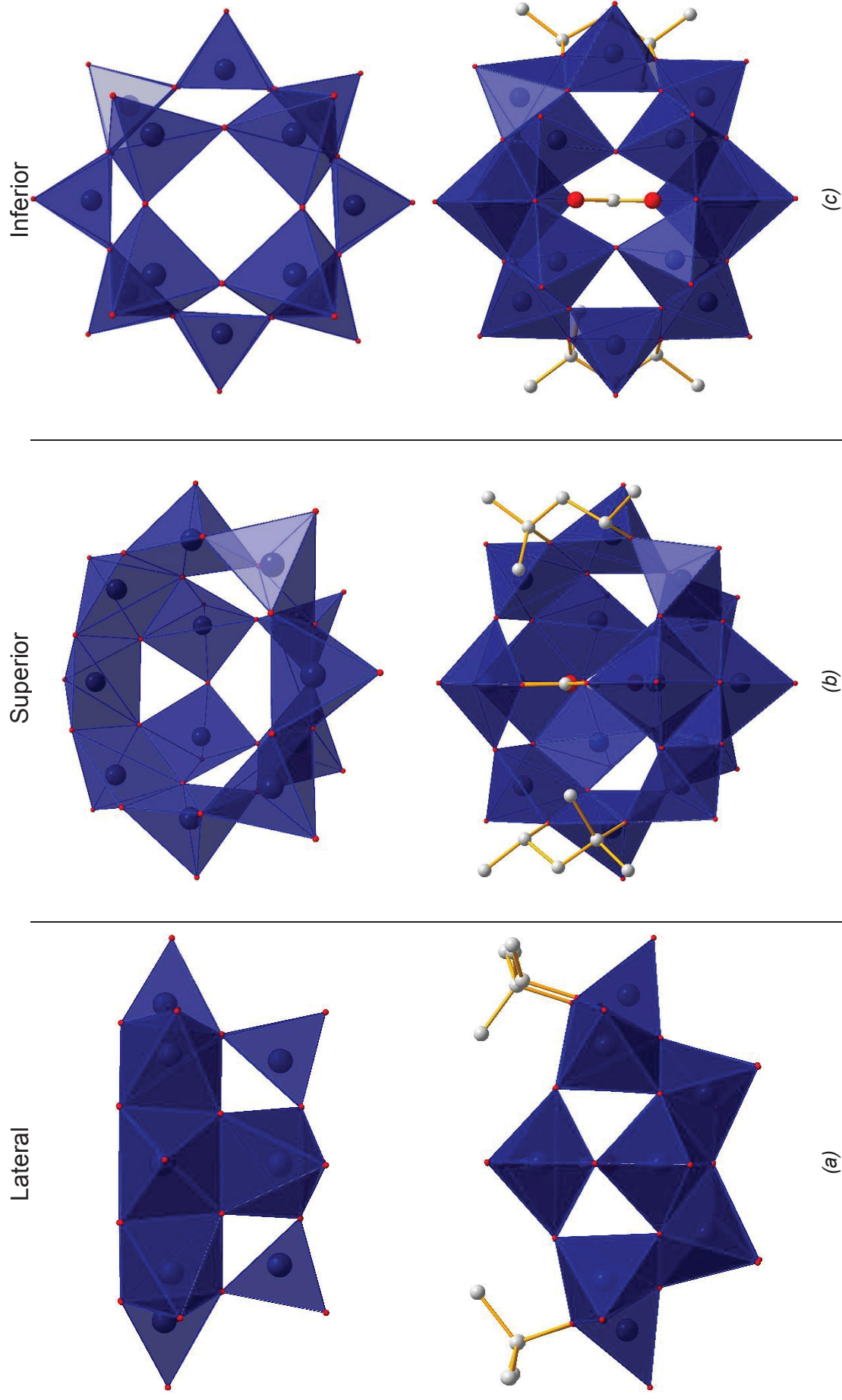


FIGURA 23. Comparações entre a estrutura do V_{12} e do Produto V_{14} evidenciando: (a) a visão lateral; (b) a visão superior e (c) a visão inferior dos agregado

Para o **V₁₄**, o plano 1 aproxima-se de uma junção dos planos 1 e 2 dos outros dois polioxovanadatos e contêm 8 átomos. Maiores distorções são encontradas nos planos mais distantes da base e próximos dos ligantes orgânicos. O plano 2 do **V₁₄** contêm os 8 grupos oxo encontrados no plano 3 dos outros polioxovanadatos e acomoda mais 2 centros de vanádio, que podem ter sido deslocados em relação ao plano 4 do **V₁₂** e do **V₁₈**. O plano 3 contêm 4 vanádios e dois grupos oxo, enquanto que o plano 4 contém 2 centros de vanádio e 4 grupos oxo.

De uma maneira geral, a estrutura do **V₁₄**, aproxima-se mais da estrutura do **V₁₂**, uma vez que os dois polioxovanadatos são do tipo gaiola aberta. Uma comparação de diferentes visões (frontal, lateral e superior) empregando estruturas de poliedros é apresentada na FIGURA 23. A incorporação de dois centros de vanádio a mais no **V₁₄**, provavelmente está relacionada com a ligação covalente do oxalato aos vanádios V(7) e V(9), preenchendo o interior da cavidade.

5.2.4 Análise elementar

Os resultados da análise elementar do **V₂** e **V₁₄** são apresentados na TABELA 9. Os valores obtidos são próximos aos esperados para as formulações determinadas por difração de raios X de monocristal, confirmando a pureza dos produtos. Os primeiros dados da dosagem de vanádio foram obtidos por ICP-OES. A valência mista do **V₁₄** foi confirmada através da titulometria, onde o vanádio(IV) foi determinado pela titulação de KMnO_4 (obtendo-se 9,54% de V^{IV}) e de vanádio(V) por $(\text{NH}_4)\text{Fe}(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (obtendo-se 26,75% de V^{V}); uma razão de 4 centros de vanádio(IV) e 10 centros de vanádio(V), condizente com o valor encontrado pelo cálculo da SVL e com o número de contraíons encontrados pela difração de raios X de monocristal.

TABELA 9. RESULTADOS DE ANÁLISE ELEMENTAR PARA OS PRODUTOS **V₂** e **V₁₄**

Produtos	Teores % (m/m)			
	V	C	H	N
Obtido para (V₂)	15,06	33,96	5,66	4,33
Calculado para $(\text{Et}_3\text{NH}_4)_2[(\text{VO})_2(\text{OH})_2(\text{C}_2\text{O}_4)_3]$	15,96	33,86	5,68	4,38
Obtido para (V₁₄)	36,11	23,13	4,54	2,93
Calculado para $(\text{Et}_3\text{NH})_4[\text{V}_{14}\text{O}_{32}(\text{mpd})_2(\text{ox})]$	36,49	23,35	4,54	2,87

5.2.5 Difractometria de raios X de pó

Os difratogramas de DRX de pó do **V₂** e **V₁₄** foram usados para auxiliar na avaliação da pureza do material, evitando coletas sucessivas de dados de raios X de monocristal nas diversas vezes em que os produtos foram preparados. Nas FIGURAS 24 e 25.

A partir dos dados de DRX de monocristal dos produtos obtidos e com o auxílio do software Mercury 3.10, foi criado um padrão de difração de raios X de pó simulado. O padrão de difração experimental de **V₂** apresentou picos mais intensos em 9,53; 12,5; 13,2; 15,7; 18,6; 19,2; 21,3; 22,5; 23,8; 26,9; 27,9; 29,7; 31,9; 37,4; 40,4 e 42,5 2 θ /° (FIGURA 24). O padrão de difração experimental de **V₁₄** se mostrou bastante complexo com picos mais intensos em 7,00; 7,54; 8,26; 9,22; 9,84; 13,8; 15,6; 16,3; 18,6; 19,6; 20,9; 22,2; 23,1; 24,1; 25,5; 26,3; 28,4 e 29,6 2 θ /° (FIGURA 25). A comparação entre o padrão calculado e experimental do difratograma de pó se fez interessante e útil devido à possibilidade de analisar a homogeneidade do produto em toda a amostra.

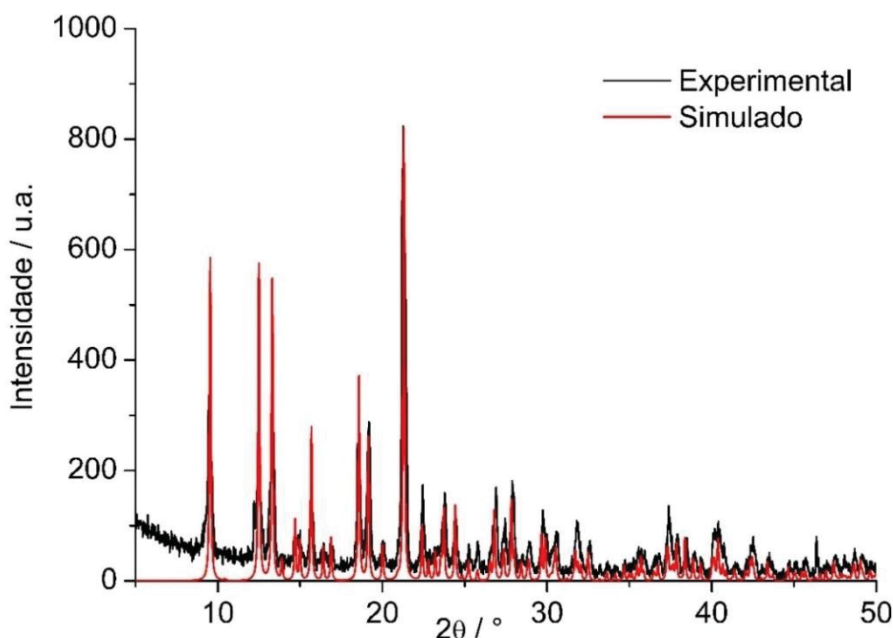


FIGURA 24. Difratograma de raios X de pó experimental (em preto) em comparação ao difratograma simulado (em vermelho) obtido para a estrutura do produto **V₂**.

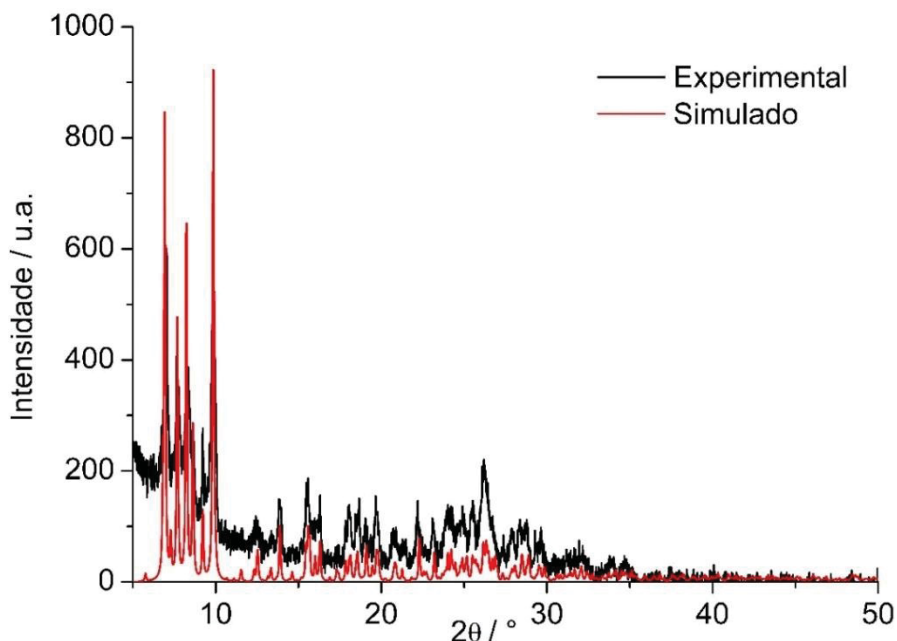


FIGURA 25. Difratoograma de raios X de pó experimental (em preto) em comparação ao difratoograma simulado (em vermelho) obtido para a estrutura do produto **V₁₄**.

5.2.6 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV)

Os espectros de IV registrados para **V₂** e **V₁₄** apresentam bandas características de oxocompostos de vanádio. Os espectros dos produtos (FIGURA 26) foram comparados ao do V_2O_5 , do ácido oxálico e ao do álcool *mpd*. As atribuições tentativas dos principais modos vibracionais foram baseadas na literatura¹²⁰⁻¹²² e estão relatadas na TABELA 10.

O **V₂** apresenta uma banda de absorção alargada próxima a região em 3415 cm^{-1} , que pode ser relacionada ao estiramento $\nu(\text{O-H})$ da H_2O e com as vibrações $\nu(\text{N-H})$ do cátion trietilamônio. O estiramento $\nu(\text{C=O})$ do oxalato, se encontra em 1691 cm^{-1} e 1637 cm^{-1} enquanto o estiramento $\nu(\text{CO})$ e $\nu(\text{CC})$ aparecem sobrepostos em 1400 cm^{-1} . As bandas em 1263 cm^{-1} e 1161 cm^{-1} referem-se ao $\nu(\text{CO})$ e $\delta(\text{O-C=O})$ respectivamente.¹²³ O estiramento $\nu(\text{V=O})$ ocorre em 989 cm^{-1} , enquanto que as bandas abaixo de 811 cm^{-1} são atribuídas ao $\delta(\text{V-O})$ e $\nu(\text{V-O})$ simétrico e antissimétrico.¹²²

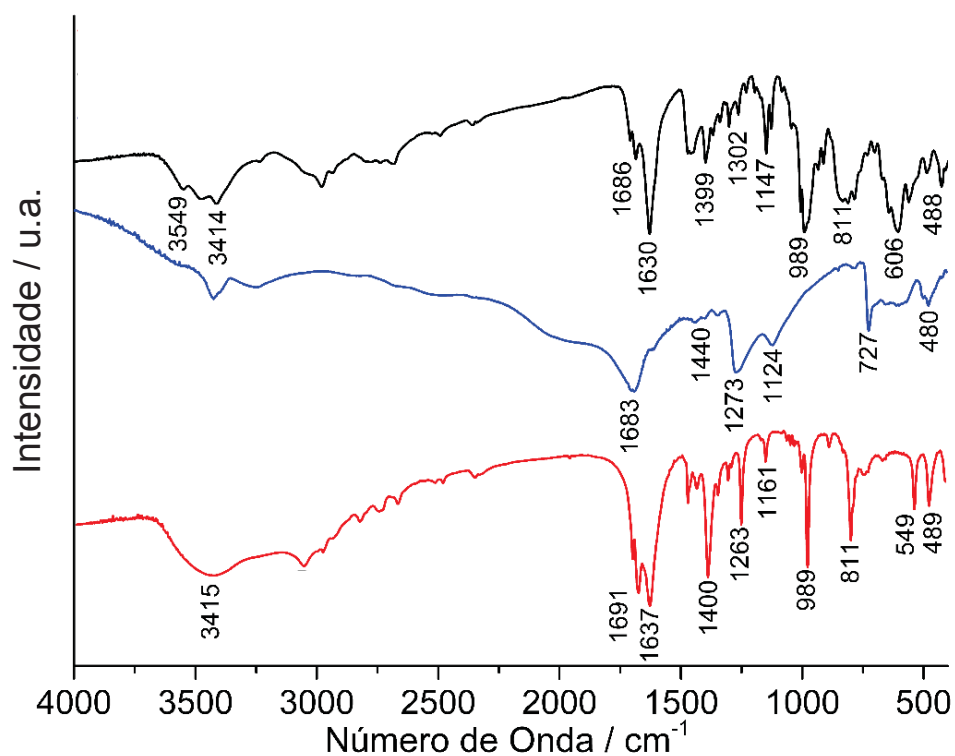


FIGURA 26. Espectros de absorção na região do infravermelho do **V₂** (linha vermelha) e **V₁₄** (linha preta) em comparação ao do ácido oxálico (H₂ox – linha azul), registrados em pastilhas de KBr.

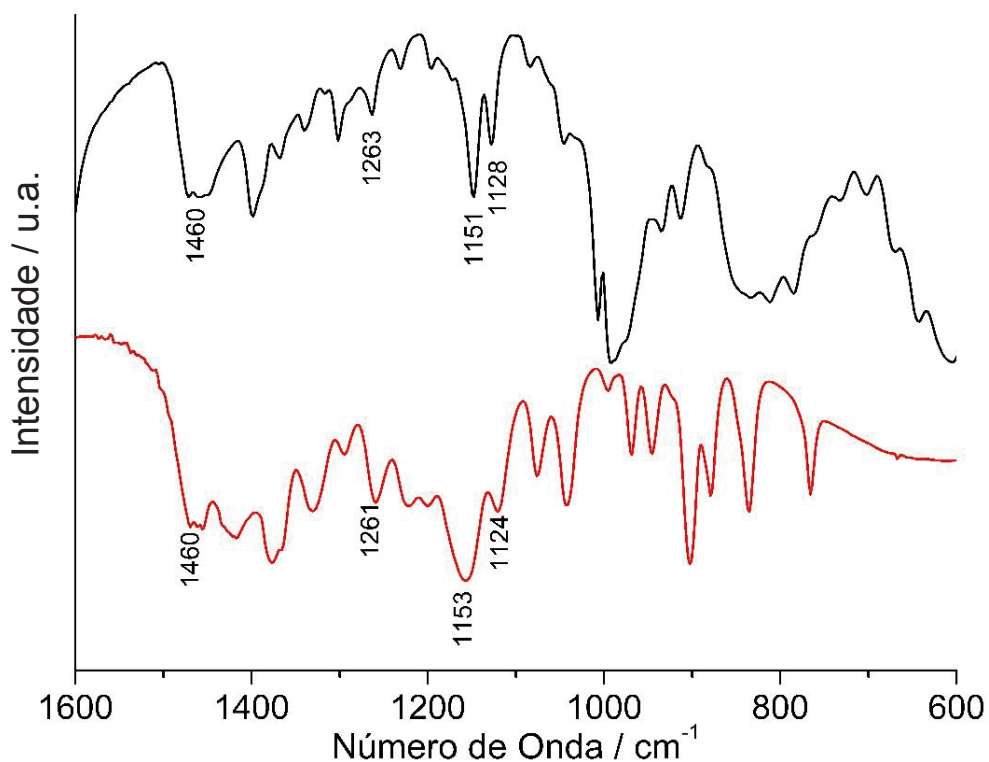


FIGURA 27. Ampliação dos espectros de absorção na região do infravermelho do **V₁₄** (linha preta) e do *mpd* (linha vermelha), registrados em pastilhas de KBr.

No produto **V₁₄**, as bandas nas regiões de 3549 e 3414 cm⁻¹ referem-se as vibrações $\nu(\text{N-H})$ do cátion trietilamônio. Os principais modos vibracionais referentes ao oxalato aparecem em 1686 cm⁻¹ e 1630 cm⁻¹ e são atribuídos a $\nu(\text{C=O})$. As bandas em 1399 cm⁻¹ são atribuídas aos $\nu(\text{CO})$ e em 1302 cm⁻¹ e 1147 cm⁻¹ ao $\nu(\text{CO})$ e $\delta(\text{O-C=O})$. O menor valor da frequência de vibração $\nu(\text{C=O})$ no **V₁₄**, se comparado ao ácido oxálico (1683 cm⁻¹), deve-se a coordenação do oxalato ao vanádio.¹²³ O estiramento $\nu(\text{V=O})$ da vanadila é encontrado em 989 cm⁻¹, enquanto que as bandas presentes abaixo de 811 cm⁻¹ são atribuídas ao $\delta(\text{V-O-V})$ e $\nu(\text{V-O-V})$ simétrico e antissimétrico.¹²²

TABELA 10. ATRIBUIÇÃO TENTATIVA DAS BANDAS REGISTRADAS (cm⁻¹) NOS ESPECTROS DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO OBTIDOS PARA **V₂** E **V₁₄**

V₂	V₁₄	V₂O₅	H₂Ox	Atribuição tentativa ¹²⁰⁻¹²²
3415	-	-	-	$\nu(\text{O-H})$
3415	3549 e 3414	-	-	$\nu(\text{N-H})$
1691 e 1639	1686 e 1630	-	1683	$\nu(\text{C-O})$
1400	1399	-	1440	$\nu(\text{CO})$
1263	1302	-	1273	$\nu(\text{CO}_2)$
1161	1147	-	1124	$\nu(\text{CO}) + \delta(\text{O-C=O})$
989	989	1020	-	$\nu(\text{V=O})$
811	811	827	-	$\nu(\text{V-O})$
549 e 489	606 e 488	617	-	$\nu(\text{V-O})$ e $\delta(\text{V-O})$

ν = estiramentos simétricos e antissimétricos; δ = deformação angular simétrica e antissimétrica.

As bandas referentes aos modos vibracionais do *mpd*²⁻ são mostradas na ampliação do espectro do produto **V₁₄** (FIGURA 27). Na literatura, são registrados poucos compostos de coordenação com este ligante, no entanto, as bandas relatadas são compatíveis com as encontradas no espectro do **V₁₄**.¹²⁴ A banda em 1460 cm⁻¹ está relacionada com os $\nu(\text{CO})$ e $\nu(\text{CC})$ simétrico do *mpd*²⁻, ao passo que a banda em 1263 cm⁻¹ está relacionada ao $[\nu(\text{OCMe}_2)]$ e as bandas em 1151 e 1128 cm⁻¹ ao $\nu(\text{CO})$ de álcoois terciários.

5.2.7 Espectroscopia Raman

Os espectros do **V₂** e do **V₁₄** foram tentativamente atribuídos por comparação com dados de literatura e com as bandas observadas com o material de partida V₂O₅ (TABELA 11). O produto **V₂** apresenta duas bandas de espalhamento em 2984 cm⁻¹ e 2947 cm⁻¹ indicando as vibrações $\nu(\text{N-H})$ do cátion trietilamônio. O

modo de alongamento $\nu(\text{CO})$ pertencente ao oxalato se encontra em 1681 cm^{-1} , e em 1493 cm^{-1} para $\nu(\text{CO})$ e em 1399 cm^{-1} para o $\nu(\text{CO}) + \delta(\text{O}-\text{C}=\text{O})$.^{125,126} A banda intensa em 995 cm^{-1} está associada ao $\nu(\text{V}=\text{O})$, com bandas entre 930 cm^{-1} e 746 cm^{-1} referentes ao estiramento $\nu_{\text{as}}(\text{V}-\text{O})$, em 530 cm^{-1} referente ao estiramento $\nu_{\text{s}}(\text{V}-\text{O})$, e abaixo de 415 cm^{-1} indicando a deformação $\delta(\text{V}-\text{O})$ (FIGURA 28).¹²⁷

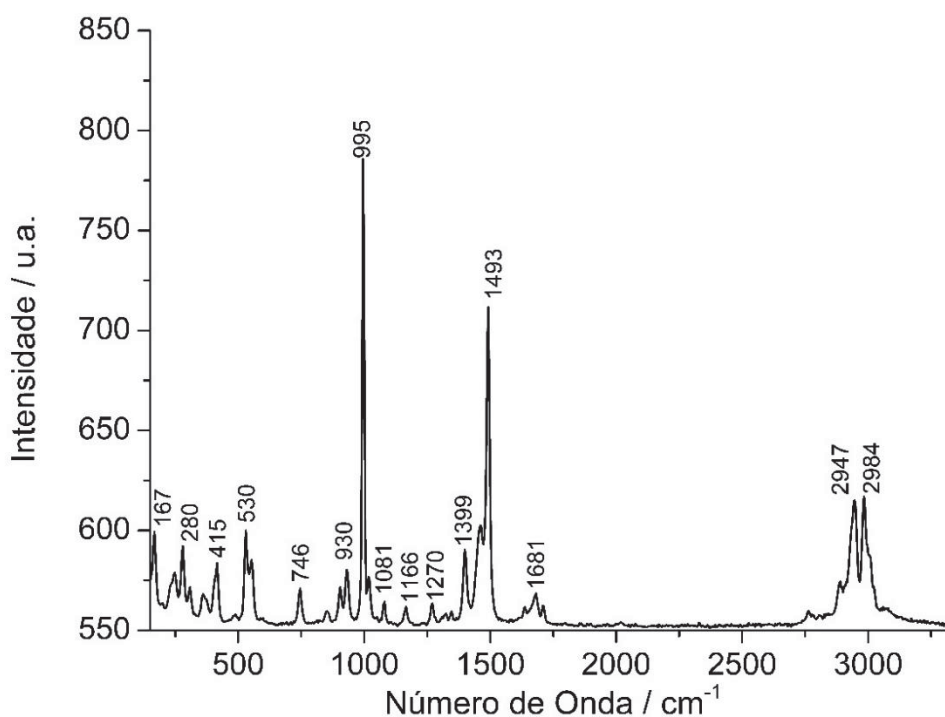


FIGURA 28. Espectro Raman do produto V_2 .

O produto V_{14} apresentou-se bastante instável ao laser incidente do Raman, onde suas bandas apresentaram-se semelhantes ao material de partida V_2O_5 (FIGURA 29). O espectro do V_2O_5 descrito na literatura consiste de uma banda intensa em 994 cm^{-1} de $\nu(\text{V}=\text{O})$, outra banda intensa em 702 cm^{-1} referente ao estiramento $\nu_{\text{as}}(\text{V}-\text{O})$, uma banda média em 523 cm^{-1} referente ao estiramento $\nu_{\text{s}}(\text{V}-\text{O})$, e de bandas fracas abaixo de 483 cm^{-1} indicando a deformação $\delta(\text{V}-\text{O})$.¹²⁷

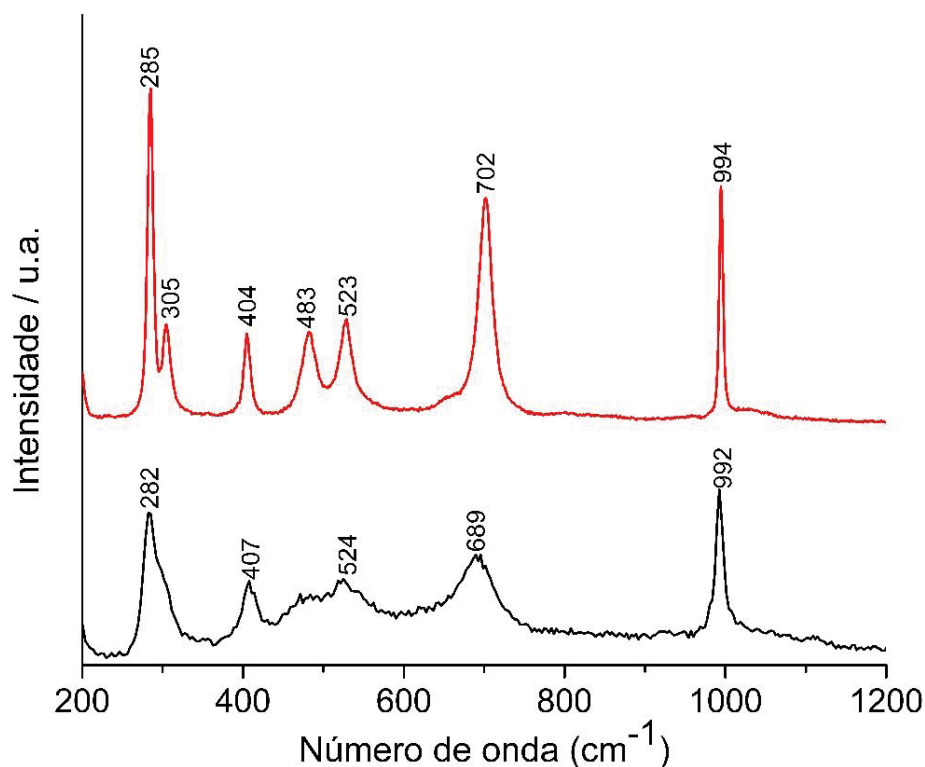


FIGURA 29. Espectro Raman do produto **V₁₄** (linha preta) em comparação ao material de partida **V₂O₅** (linha vermelha).

TABELA 11. ATRIBUIÇÃO TENTATIVA DAS BANDAS REGISTRADAS (cm⁻¹) NOS ESPECTROS DE ESPALHAMENTO RAMAN OBTIDOS PARA **V₂** E **V₁₄**

V₂	V₁₄	V₂O₅	Atribuição tentativa ¹²⁵⁻¹²⁷
2984 e 2947	-	-	$\nu(\text{N-H})$
1681	-	-	$\nu(\text{C=O})$
1493	-	-	$\nu(\text{CO}) + \nu(\text{CC})$
1399	-	-	$\nu(\text{CO}) + \delta(\text{O-C=O})$
1270	-	-	$\nu(\text{C-N})$
1166	-	-	$\nu(\text{C-H})$
1081	-	-	$\nu(\text{C-C})$
995	992	994	$\nu(\text{V=O})$
930 e 746	689	702	$\nu_{\text{as}}(\text{V-O})$
530	524	523	$\nu_{\text{s}}(\text{V-O})$
415 e 280	407 e 282	483-285	$\delta(\text{V-O})$

ν = estiramentos simétricos e antissimétricos; δ = deformação angular simétrica e antissimétrica.

5.2.8 Análise Termogravimétrica (TG)

As análises termogravimétricas dos compostos **V₂** e **V₁₄** (FIGURAS 30 e 31) foram empregadas com o intuito de correlacionar o perfil de decomposição térmica dos compostos com a natureza química das amostras e com a descrição das interações intermoleculares presentes na rede cristalina.

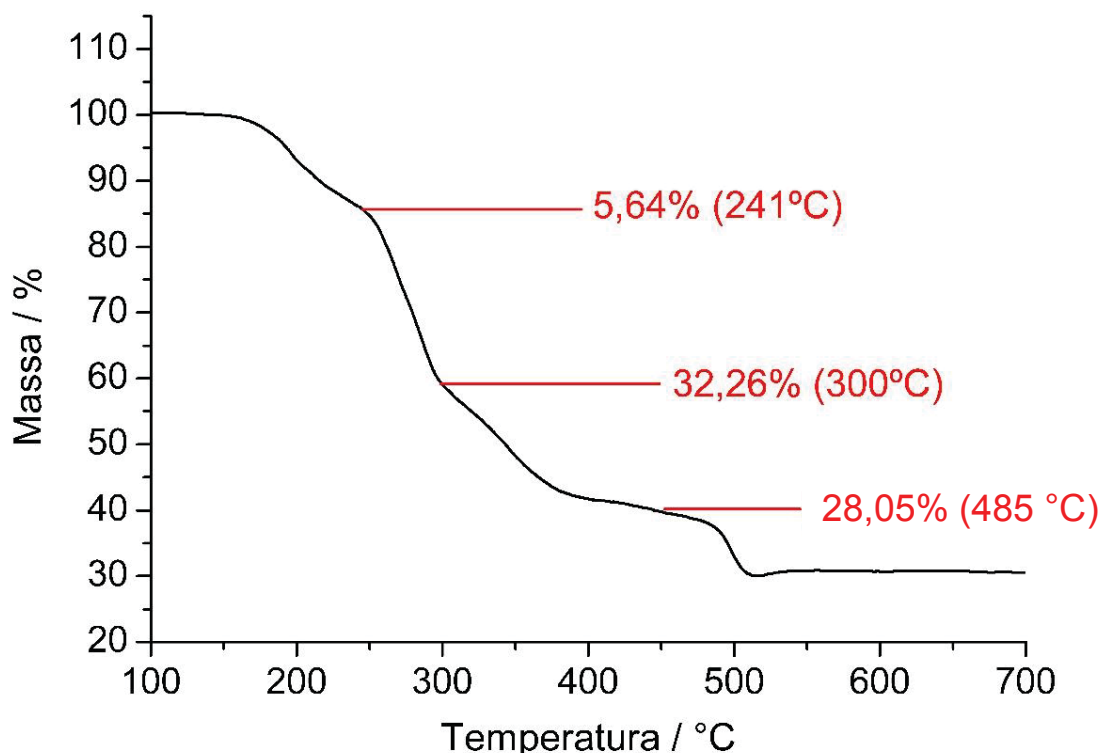


FIGURA 30. Termograma registrado para o **V₂**, evidenciando as perdas de massa e as temperaturas em que elas ocorrem.

O termograma do produto **V₂** apresentou uma perda significativa de massa entre 150 e 300 °C referentes a perda de duas moléculas de água e aos dois contraíons de trietilamônio. As duas primeiras perdas ocorrem na temperatura média de 195 e 285 °C, com um total de massa perdido de 37,9%, consistente com o valor calculado por meio da formulação proposta de 37,64%. A terceira perda de massa corresponde a 28,05% da massa total, e refere-se aos dois oxalatos terminais, com uma temperatura média de 475 °C.

Por sua vez, o termograma obtido para **V₁₄** apresentou duas perdas de massa significativas entre 150 e 260 °C, correspondentes a liberação dos quatro cátions de trietilamônio, com um total de massa perdido de 20,9%, consistente com o valor calculado por meio da formulação proposta de 20,8%. A terceira perda de massa corresponde a 23,5% da massa total e ocorre entre 260 e 475 °C, com a perda dos dois *mpd*²⁻ coordenados e do oxalato encapsulado no POV. Os valores calculados (22,4%) se aproximam do encontrado, sendo essa pequena diferença relacionada a uma possível oxidação das moléculas orgânicas antes da sua decomposição térmica.¹²⁵ Em ambos os termogramas analisados, observa-se um aumento da massa a partir de 520 °C, iniciando a formação de **V₂O₅**.¹²⁷

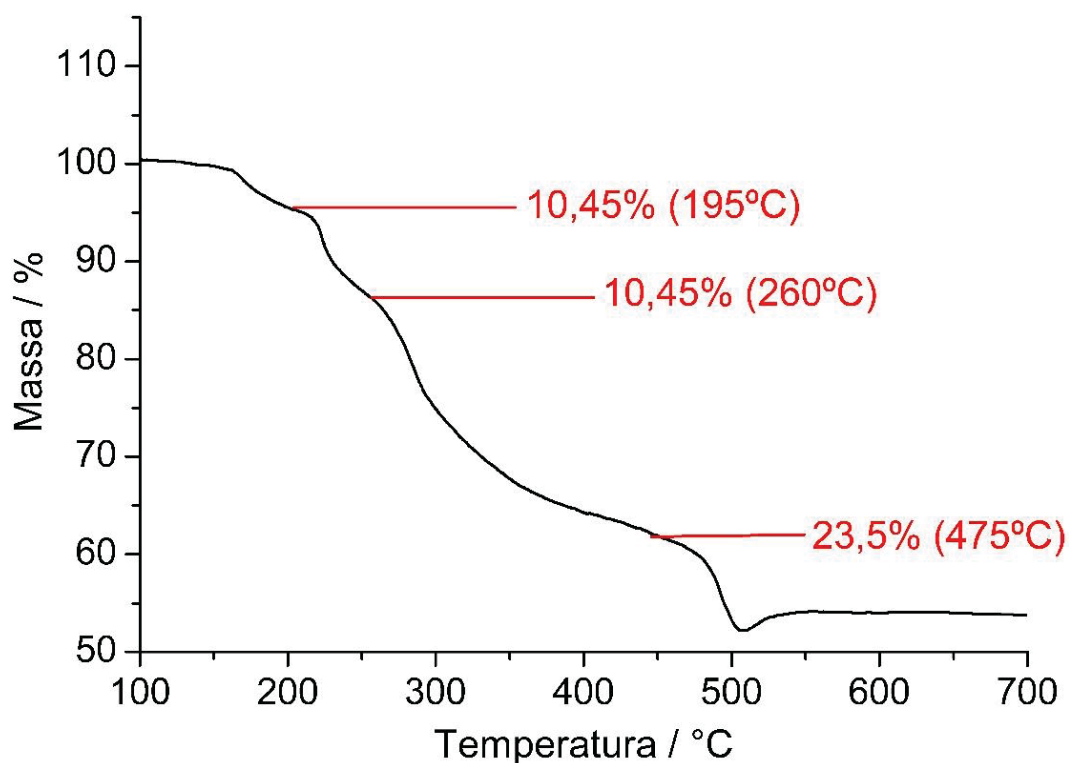


FIGURA 31. Termograma registrado para o V_{14} , evidenciando as perdas de massa e as temperaturas em que elas ocorrem.

5.2.9 Ressonância paramagnética eletrônica (RPE)

Inicialmente os espectros de RPE dos produtos V_2 e V_{14} foram registrados nos sólidos pulverizados a 77 K (FIGURA 32) e possuem perfis similares. Os espectros apresentaram uma única linha alargada com $g = 1,983$ e diferenciando-se na largura de linha (distância de pico a pico (Δ_{pp}) de 4,9 mT para V_2 e 6,3 mT para V_{14}).

Este perfil é compatível com a presença de espécies de vanádio(IV) (IV, $I = 7/2$)¹²⁸ e confirma a redução, mesmo que parcial, dos centros de vanádio(V) derivados do V_2O_5 . Valores isotrópicos do fator giromagnético $g \approx 1,97$ são típicos de complexos contendo a vanadila e são caracterizados por forte covalência nas ligações $V=O$.¹²⁹

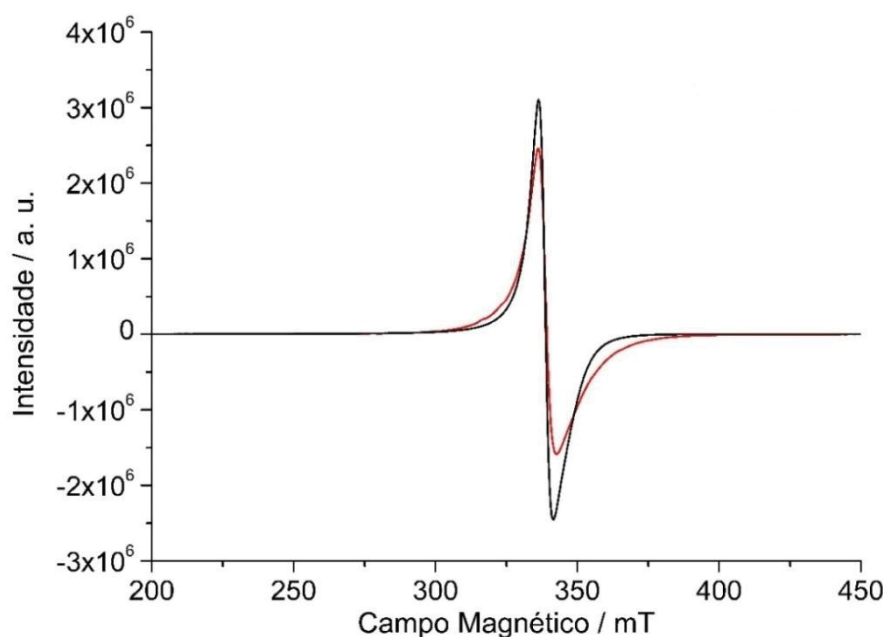


FIGURA 32. Espectro de RPE em banda X registrado a 77 K para o sólido pulverizado de **V₂** (linha preta) e do **V₁₄** (linha vermelha).

5.2.10 Caracterização por espectroscopia eletrônica na região do ultravioleta-visível (UV/Vis/NIR)

Os compostos **V₂** e **V₁₄** foram analisados por espectroscopia eletrônica na região de 250 a 2500 nm em água e dmsu, respectivamente. Os espectros registrados são apresentados nas FIGURAS 33 e 35.

O espectro de **V₂** (FIGURA 33) apresenta uma banda intensa abaixo de 335 nm, atribuída às transições de transferência de carga ligante-metal (TCLM), $d(V) \leftarrow p\pi(O, \text{oxo})$ ¹³⁰ e duas bandas de transição d-d com máximo de absorbância em 629 e 791 nm. O surgimento de duas bandas nesta região é uma forte indicação de uma distorção dos centros metálicos, que ocorre devido à coordenação dos ligantes oxalatos (terminal e em ponte), levando a uma microssimetria C_1 para o vanádio. As bandas localizadas em 791 nm e 629 nm podem ser atribuídas às transições d-d.¹³¹

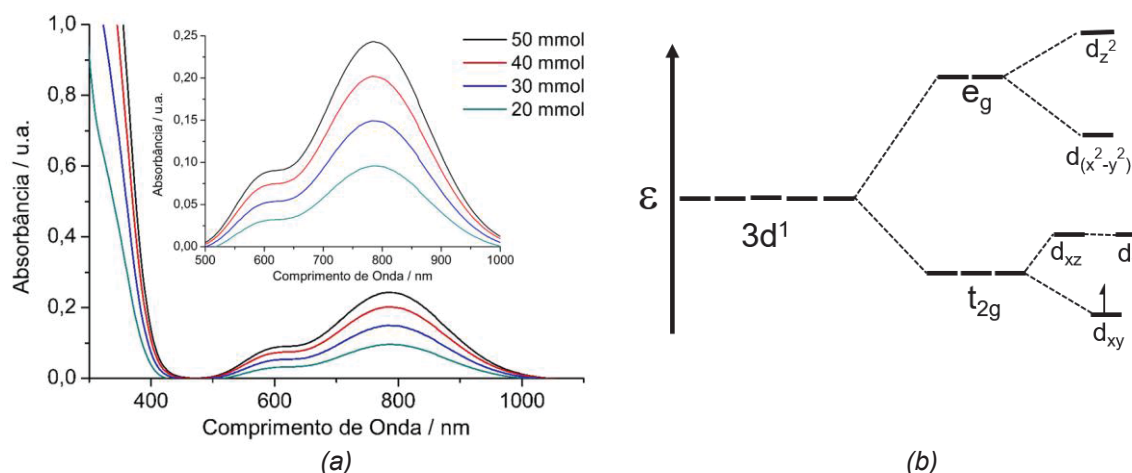


FIGURA 33. (a) Espectro de UV/Vis/NIR do produto **V**₂ em solução aquosa em concentrações de 50 a 20 mmol L⁻¹ e (b) Diagrama de correlação orbital para a transformação da octaédrica (O_h) para uma octaédrica distorcida (C₁).

O espectro de **V**₁₄ apresenta bandas intensas abaixo de 490 nm, que se estende para a região do ultravioleta, atribuída a TCLM $d(V) \leftarrow p\pi(O, \text{oxo})$ ¹³⁰ dos diferentes tipos de vanádio presentes na estrutura, e mais duas bandas d-d com máximos de absorção em 551 e 605 nm.

O espectro de **V**₁₄ na concentração de 2,0 mmol L⁻¹ foi decomposto pelo método de ajuste de curvas de mínimos quadrados, com a finalidade de se estudar as bandas de intervalência, TCIV, ($V^{IV} \rightarrow V^V$), e inferir sobre a sua classificação em uma das 3 categorias descritas por Robin-Day apresentadas abaixo.¹³²

- Classe I - compostos com carga localizada;
- Classe II - compostos que apresentam estados localizados e deslocalizados;
- Classe III - compostos que possuam carga totalmente deslocalizada.

A análise do perfil do espectro eletrônico auxilia na classificação de um composto em uma destas categorias, pois a banda associada à transferência de carga de intervalência deve ocorrer em um comprimento de onda em que o máximo de absorção seja observado na região que se estende de 11000 a 27000 cm⁻¹. A classe de valência mista a qual **V**₁₄ pertence foi determinada segundo o modelo de Hush, criado para diferenciar entre as classes II e III de Robin-Day.⁷³ Este modelo considera que em um complexo de valência mista do tipo $M^{IV}-L-M^V$ (de cargas localizadas), a interação eletrônica entre o centro doador (M^{IV}) e o aceitador (M^V) através do ligante-ponte, mistura os caracteres eletrônicos de ambos os centros e induz a transferência eletrônica. Essa interação cria ainda uma base eletrônica para a indução de transferência óptica dipolo permitida, e a amplitude da perturbação reflete sobre a intensidade da banda de transferência de carga metal-metal.

O modelo compara os valores de largura da banda a meia altura ($\Delta\bar{\nu}_{1/2(\text{teor})}$) teórico (EQUAÇÃO 11) com o obtido diretamente a partir da banda associada à transferência de carga de intervalência ($\Delta\bar{\nu}_{1/2(\text{exp})}$).

$$\Delta\bar{\nu}_{1/2 (\text{teor})} = (2310 \times \bar{\nu}_{\text{max}})^{1/2} \quad [\text{Eq. 11}]$$

Onde: $\Delta\bar{\nu}_{1/2}$ = largura da banda a meia altura

$\bar{\nu}_{\text{max}}$ = energia da absorção máxima

Os parâmetros utilizados para o cálculo da largura de banda a meia altura experimental são mostrados na FIGURA 34. O valor de $\Delta\bar{\nu}_{\text{máx}}$ corresponde à energia da absorção máxima; $\epsilon_{\text{máx}}$, coeficiente de absorção; e $\Delta\bar{\nu}_{1/2}$, a largura da banda à metade de sua altura/intensidade. Esses valores são obtidos diretamente a partir da banda associada à transferência carga de intervalência.

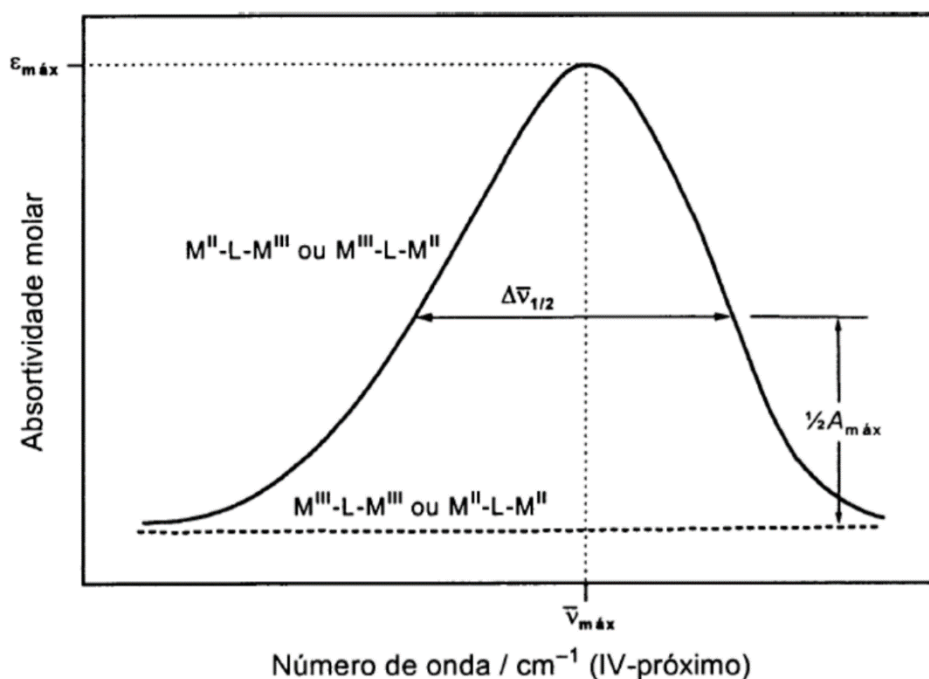


FIGURA 34. Banda característica de espectros de absorção eletrônica típicos de espécies de valência mista M^{II}-L-M^{III} ou M^{III}-L-M^{II}.⁷³

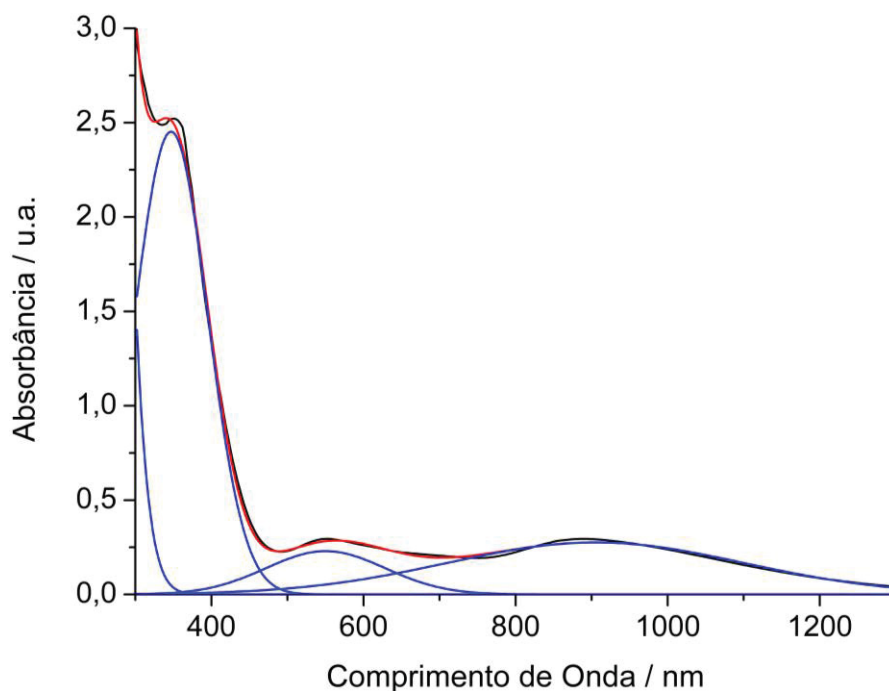


FIGURA 35. Espectro de UV/Vis/NIR de **V₁₄** na concentração de 2,0 mmol L⁻¹ em dmsso com sua decomposição (linha azul). A resultante do somatório das bandas decompostas é mostrada pela linha vermelha.

De acordo com o modelo, o valor obtido para $\Delta\bar{\nu}_{1/2(\text{teor})}$ estaria no limite entre a transição de carga localizada e a transição de carga deslocalizada. Se o valor de $\Delta\bar{\nu}_{1/2(\text{exp})}$ for superior ou igual a $\Delta\bar{\nu}_{1/2(\text{teor})}$, o sistema pertencerá à classe II de Robin Day. Se o valor for menor, este será classificado como da classe III e o modelo de Hush não é adequado para descrever a transferência de carga de intervalência.

O máximo de absorção se encontra em 890 nm (11235 cm⁻¹). Os valores calculados para $\Delta\bar{\nu}_{1/2(\text{teor})}$ e $\Delta\bar{\nu}_{1/2(\text{exp})}$ foram de 1963 nm (5094 cm⁻¹) e 1807 nm (5534 cm⁻¹) respectivamente, permitindo que a banda de intervalência do produto (Et₃NH)₄[V^V₁₀V^{IV}₄O₃₂(*mpd*)₂(*ox*)] fosse classificada como do tipo II de Robin-Day.

5.3 TENTATIVA DE RACIONALIZAÇÃO DAS SÍNTESES

O uso do ácido oxálico como agente redutor de diferentes metais em estados de oxidação altos levando a produção de CO_{2(g)} já é bem conhecido na literatura.⁸⁶ Especificamente com o vanádio(V), na forma de V₂O₅, a reação leva à produção do complexo [VO(OH₂)₃(*ox*)] (FIGURA 36)⁹⁸ e de óxidos que variam de acordo com a temperatura de reação.⁸¹

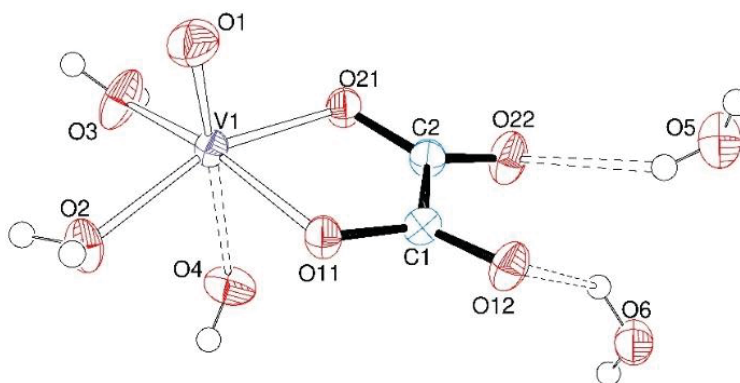
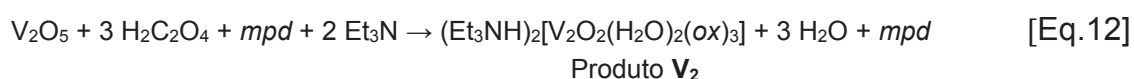


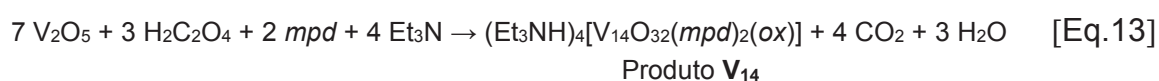
FIGURA 36. Estrutura ORTEP do composto $[VO(OH_2)_3(ox)] \cdot 2H_2O$, onde ox = oxalato.⁹⁸

Embora não se tenha obtido sucesso em isolar um produto caracterizável da reação direta do V_2O_5 com o ácido oxálico, esta provavelmente seguiu a rota sintética descrita na literatura e apresentada pela Equação 4, formando o produto apresentado na FIGURA 36.⁹⁸ O ácido oxálico apresenta uma constante de equilíbrio (K_a) para a perda do primeiro próton de $5,37 \times 10^{-2}$ ($pK_a = 1,27$). A perda do segundo próton, que produz o íon oxalato, tem uma constante de equilíbrio de $5,25 \times 10^{-5}$ ($pK_a = 4,28$).¹³³

A segunda etapa da reação consistiu na adição de uma mistura do diol com etanol, seguida da adição da trietilamina, para desprotonar os álcoois e neutralizar o pH da solução. Nas condições empregadas, o ácido oxálico restante foi desprotonado formando oxalato, que coordenou-se aos centros de vanádio(IV) demonstrado na EQUAÇÃO 12.¹³³

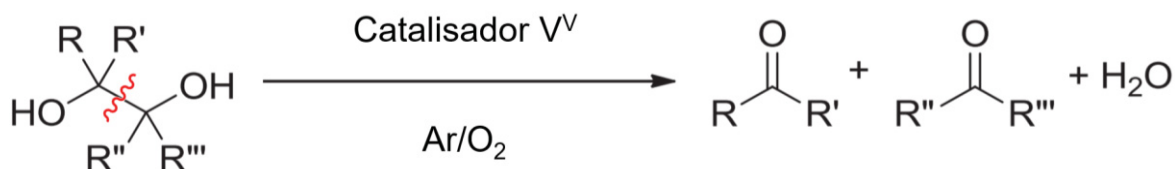


A síntese do produto **V₁₄**, foi realizada seguindo a mesma rota sintética empregada para o produto **V₂**, no entanto, neste caso foi necessário aumentar a proporção de trietilamina (2:1) e diminuir o tempo de reação para 30 min. A formação de **V₁₄**, de forma reprodutível e em alto rendimento, ocorreu por um processo de automontagem, como demonstrado pela EQUAÇÃO 13.



Essa mesma abordagem não funcionou para os outros dois dióis empregados, não obtendo-se complexos de vanádio coordenados a eles, assim como ocorreu

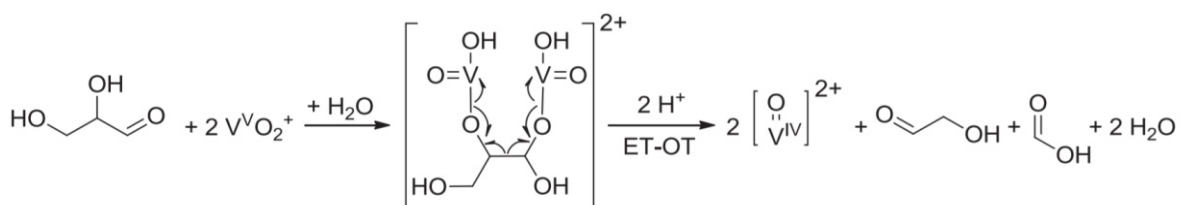
para o produto **V**₁₄. Uma das hipóteses levantadas para a obtenção do produto **V**₁₄ é que este seja um possível intermediário de reação de quebra da ligação C-C, já que ele se trata do produto cinético da reação. Complexos de vanádio vêm sendo estudados como catalisadores para uma clivagem oxidativa da ligação carbono-carbono presentes em uma série de substratos contendo glicóis, éteres, cetonas e dióis (ESQUEMA 4).¹³⁴



ESQUEMA 4. Clivagem oxidativa aeróbica de dióis originando os correspondentes derivados de carbonila.

Waters e colaboradores relataram o uso de excesso de dioxovanádio catiônico (VO_2^+) como oxidante para a clivagem carbono-carbono de dióis vicinais nos compostos carbonílicos com destaque para o pinacol, que reagiu 100 vezes mais rápido que outros dióis.¹⁰⁴ Essa diferença na reatividade foi considerada pelos autores como uma forte indicação do mecanismo da reação: onde para ocorrer a reação requer a formação de um complexo quelato diol / vanádio que produz a clivagem oxidativa carbono-carbono e a redução da centro de vanádio para espécies de vanádio (IV).

Com base nesses resultados, foi proposto pelos autores um mecanismo onde o VO_2^+ atua como oxidante de um elétron no complexo diol / vanádio, gerando via clivagem carbono-carbono, um radical terciário como intermediário, que então é oxidado por uma segunda molécula de VO_2^+ (ESQUEMA 5). As reações de clivagem carbono-carbono requerem condições ácidas e um excesso de reagente de vanádio.



ESQUEMA 5. Mecanismo proposto de transferência de elétrons — transferência de oxigênio (ET-OT) para a clivagem oxidativa de carbono-carbono com VO_2^+ de um intermediário de reação.¹³⁵

A proposta para a não formação de complexos contendo os dióis *1,3-bd* e o *3-mcpd* é a de formação de um complexo quelato diol / vanádio pouco estável, que podem ter sofrido clivagem carbono-carbono pelo excesso de vanádio presente na reação. As condições ácidas trabalhadas, também favorecem essa hipótese.

Para o produto **V₁₄**, o complexo quelato diol / vanádio com o *mpd* aparenta ser mais estável, muito por conta das duas metilas a mais se comparadas ao *1,3-bd*, com isso, foi possível isolar o complexo. Os estudos de mecanismo ainda não estão bem elucidados, porém, se restringem apenas aos 1,2-dióis vicinais, mas a proposta acaba auxiliando para uma melhor elucidação da formação do **V₁₄**.

5.4 ESTUDOS DE REATIVIDADE DE **V₂** E **V₁₄** EM SOLUÇÃO

Os estudos de reatividade para determinar as espécies que se formam quando **V₂** e **V₁₄** estão em solução, foram realizados buscando compreender melhor os resultados biológicos apresentados nas Seções 5.6 e 5.7. Para **V₂** os ensaios foram realizados em água e no meio de cultura DMEM. O Produto **V₁₄** mostrou-se insolúvel em água, no entanto este mostrou-se solúvel em dmsO e surpreendentemente, no meio de cultura DMEM.

Os espectros de RPE em soluções aquosas de **V₂**, foram registrados variando as concentrações de 5,0 a 0,5 mmol L⁻¹ (FIGURA 37a). Para todas as soluções analisadas observou-se a manutenção da linha alargada entre 280 a 400 mT, com $g = 1,976$, referente a transição $\Delta M_s = \pm 1$.⁹⁷ O espectro de RPE da solução mais concentrada (5,0 mmol L⁻¹) apresenta ainda uma segunda linha referente a transição proibida ($\Delta M_s = \pm 2$)¹³⁶ na metade do campo, aproximadamente em 220 mT, e sugere a manutenção da estrutura binuclear em solução.

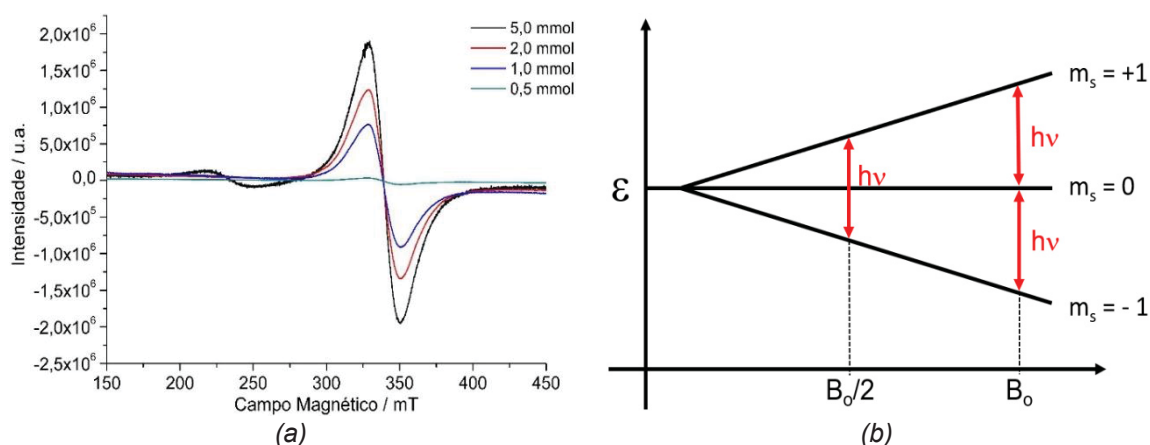


FIGURA 37. Espectros de RPE registrados a 77 K para **V₂** em solução aquosa variando a concentração de 5,0 a 0,5 mmol L⁻¹.

O espectro de RPE do produto **V**₂ em meio de cultura DMEM, registrado a 77 K, apresenta 16 linhas hiperfinas do espectro isotrópico esperado para uma espécie que contém vanádio(IV) (FIGURA 38).²⁹ Estas linhas surgem da interação do momento angular de spin do elétron desemparelhado (3d¹) com o momento angular de spin nuclear do vanádio (⁵¹V, $I = 7/2$). O espectro de RPE do produto **V**₁₄ apresenta algumas das 16 linhas hiperfinas, esperadas para uma espécie mononuclear (FIGURA 40). Estas linhas indicam uma possível quebra do agregado, gerando espécies mononucleares ou com pouca interação magnética entre elas.

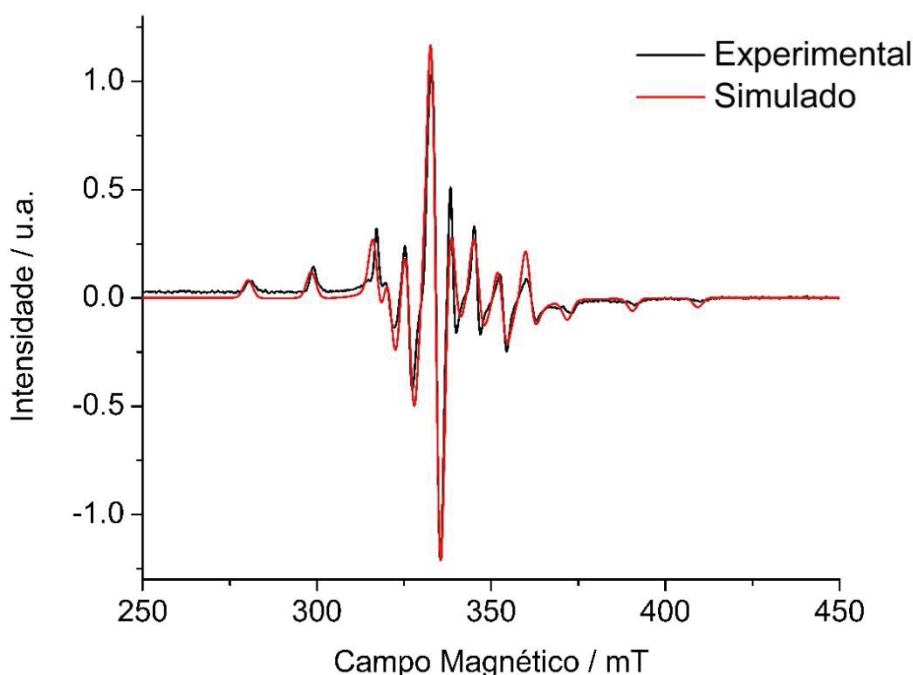


FIGURA 38. Espectro de RPE registrado a 77 K para **V**₂ em meio de cultura DMEM na concentração de 2,0 mmol L⁻¹. Sobreposição dos espectros, simulado (linha vermelha) e experimental (linha preta). concentração de 5,0 a 0,5 mmol L⁻¹.

Essa linha na metade do campo é considerada uma banda proibida, por conta da regra de seleção do RPE ($\Delta M_s = \pm 1$). Porém, apesar de proibida, ela aparece no espectro por conta da energia utilizada para as transições em B_0 (FIGURA 37b). Na metade do campo ($B_0/2$), a mesma energia utilizada para as transições em $\Delta M_s = \pm 1$, acaba gerando a segunda linha.

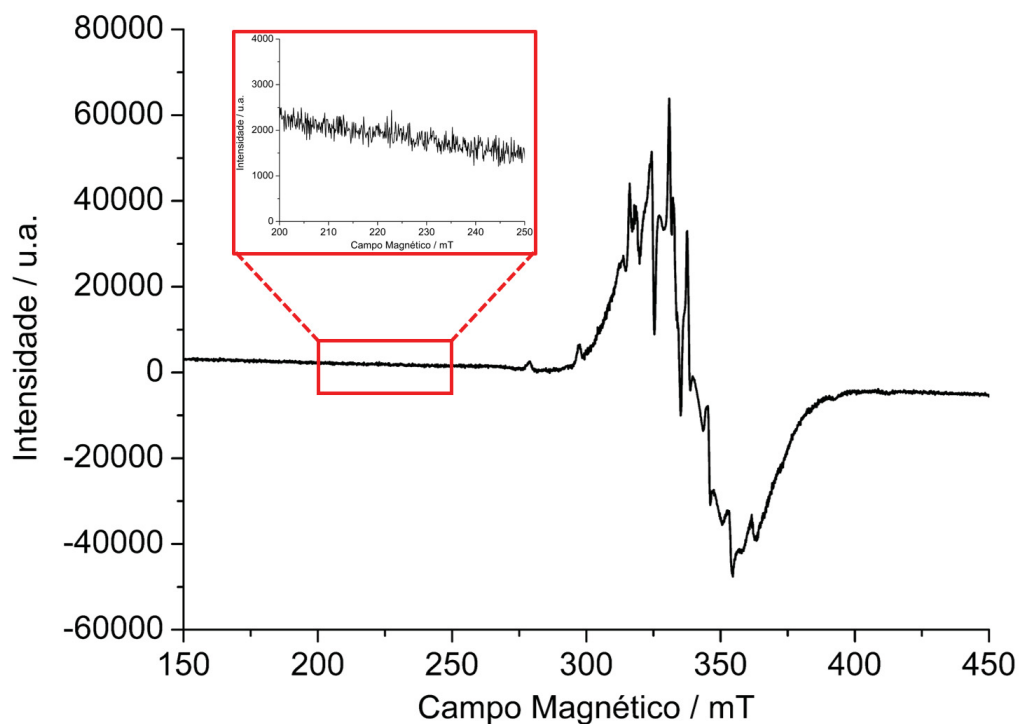


FIGURA 39. Espectro de RPE registrado a 77 K para V_{14} em dmsO na concentração de $2,0 \text{ mmol L}^{-1}$. No detalhe, uma ampliação do espectro na região entre 200 e 250 mT onde mostra a ausência de uma transição de campo metade.

O espectro de RPE do produto V_{14} em solução com dmsO na concentração de $2,0 \text{ mmol L}^{-1}$ a 77 K apresenta-se parcialmente resolvido e é composto pela linha alargada da espécie polinuclear sobreposta ao perfil hiperfino de uma espécie mononuclear de vanádio(IV) o que sugere a quebra parcial do composto em dmsO (Figura 39).²⁹ Estas linhas surgem da interação do momento angular de spin do elétron desemparelhado ($3d^1$) com o momento angular de spin nuclear do vanádio (^{51}V , $I = 7/2$). A ampliação do espectro na região entre 200 e 250 mT, não apresenta transição de campo metade. A natureza desta espécie mononuclear ainda não é conhecida, pois esta poderia ser composta por um complexo contendo o solvente coordenado, $[\text{V}^{\text{IV}}\text{O}(\text{dmsO})_5]^{2+}$,⁸³ com um dos ligantes ox^{2-} ou mpd^{2-} representada por $[\text{V}^{\text{IV}}\text{O}(\text{dmsO})_n(\text{L})]$, ou ainda por uma mistura destas espécies.

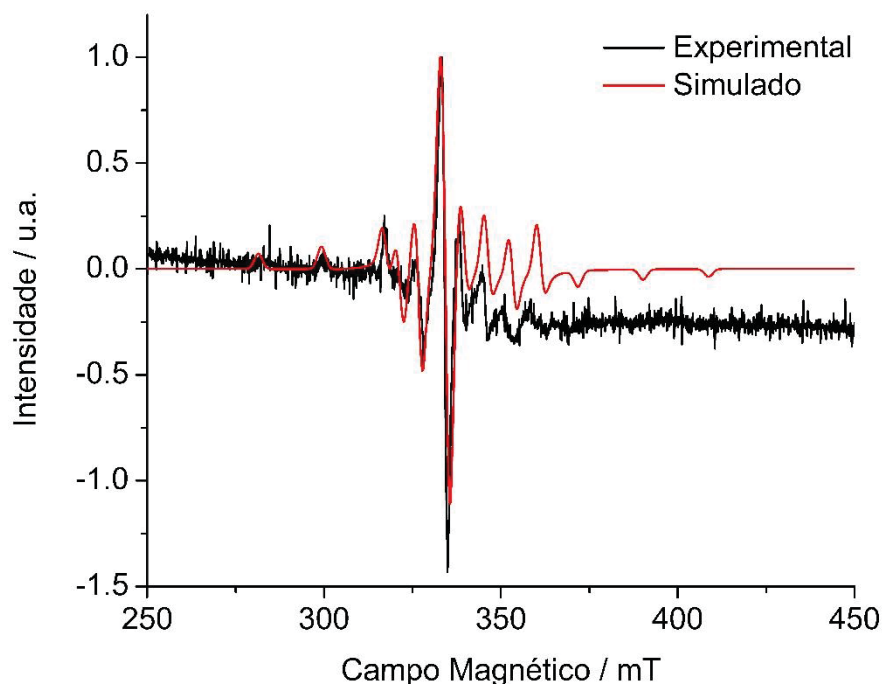


FIGURA 40. Espectro de RPE registrado a 77 K para V_{14} em meio de cultura DMEM na concentração de $2,0 \text{ mmol L}^{-1}$. Sobreposição dos espectros, simulado (linha vermelha) e experimental (linha preta).

Ambos os espectros de RPE foram simulados, e seus dados estão presentes na TABELA 12, comparados com o do íon oxovanádio(IV).¹³⁷ O dado sugere que, para o V_2 , diferentemente do observado em solução aquosa, ambiente no qual o produto mantém a estrutura binuclear, o meio de cultura possua compostos que possivelmente estejam coordenadas a espécies de menor nuclearidade de vanádio(IV). A simulação do espectro do V_{14} foi realizada se embasando nos parâmetros aplicados para a simulação do V_2 , apresentando valores de g e de acoplamento hiperfino similares, indicando que o espectro ruidoso apresenta uma pequena concentração de centros de vanádio(IV) no meio (compatível com a proporção presente no V_{14} , relação de $10V^V : 4V^{IV}$), e sugere que os dois compostos possam estar formando entidades químicas similares, através de uma reação com um dos componentes do meio de cultura.

TABELA 12. PARÂMETROS DE RPE EM BANDA X PARA A ESPÉCIE MONONUCLEAR DETECTADA A 77 K EM SOLUÇÕES AQUOSAS, EM DMEM PARA OS PRODUTOS V_2 E V_{14} ; E PARA O ÍON OXOVANÁDIO(IV)

Componentes em solução	Valor de g		Constante de acoplamento hiperfino (A) [10^{-4} cm^{-1}]	
	g_{\perp}	g_{\parallel}	A_{\perp}	A_{\parallel}
Íon oxovanádio(IV)	1,936	1,976	66,400	177,200
V_2	1,946	1,975	50,200	169,250
V_{14}	1,944	1,974	51,100	171,300

5.4.1 Ressonância magnética nuclear de ^{51}V de V_{14}

O espectro de RMN de ^{51}V registrado para o V_{14} em $\text{dms}\text{-d}_6$ na concentração de $2,0 \text{ mmol L}^{-1}$ exibe apenas um único sinal com $\delta = -483 \text{ ppm}$ (FIGURA 41). Estudos anteriores por absorção de raios X estendidos (EXAFS) apresentaram que complexos de vanádio em $\text{dms}\text{-d}_6$, podem apresentar espécies de vanádio(IV) $[\text{VO}(\text{dms}\text{-d}_6)_5]^{2+}$ e de vanádio(V) $[\text{VO}_2(\text{dms}\text{-d}_6)_4]^+$.⁸³ Adicionalmente, já é bem conhecido da literatura que tetravanadatos solúveis em $\text{dms}\text{-d}_6$ formam um complexo de vanádio(V) similar ao apresentado na FIGURA 41 e que este apresenta um único sinal no espectro de ^{51}V RMN, em uma região próxima a -480 ppm .¹³³ Esse resultado reforça a proposta levantada na discussão do RPE de que a estrutura polinuclear do V_{14} possa estar sofrendo uma quebra, mesmo que parcial, para formar espécies de vanádio(IV) sem interação magnética, e espécies mononucleares de vanádio(V), ou alguma espécie polinuclear com todos os vanádios(V) quimicamente equivalentes.

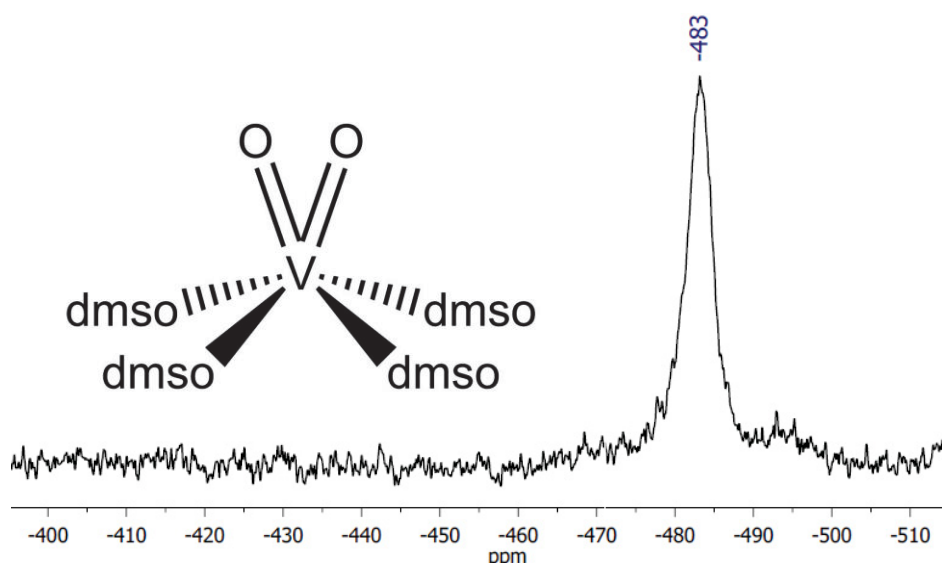


FIGURA 41. Espectro de RMN de ^{51}V do produto V_{14} em $\text{dms}\text{-d}_6$ na concentração de $2,0 \text{ mmol L}^{-1}$.

O espectro registrado do produto V_{14} no meio de cultura DMEM na concentração de $2,0 \text{ mmol L}^{-1}$ aponta para uma desagregação da estrutura do polioxidovanadato, com a formação de espécies de menor nuclearidade no meio apresentando sinais em $(\delta) = -561, -571, -577$ e -585 ppm atribuídos aos respectivos oxometalatos “ V_1 ” = H_2VO_4^- , “ V_2 ” = $\text{H}_2\text{V}_2\text{O}_7^{2-}$, “ V_4 ” = $\text{V}_4\text{O}_{12}^{4-}$ e “ V_5 ” = $\text{V}_5\text{O}_{15}^{5-}$ (FIGURA 42).¹³⁸ Todas estas espécies possuem centros de vanádio(V) equivalentes gerando o único sinal observado no espectro. A origem destas

espécies encontradas no espectro de RMN, reafirmam a proposta realizada no espectro de RPE, de uma quebra do agregado, gerando espécies de menor nuclearidade.

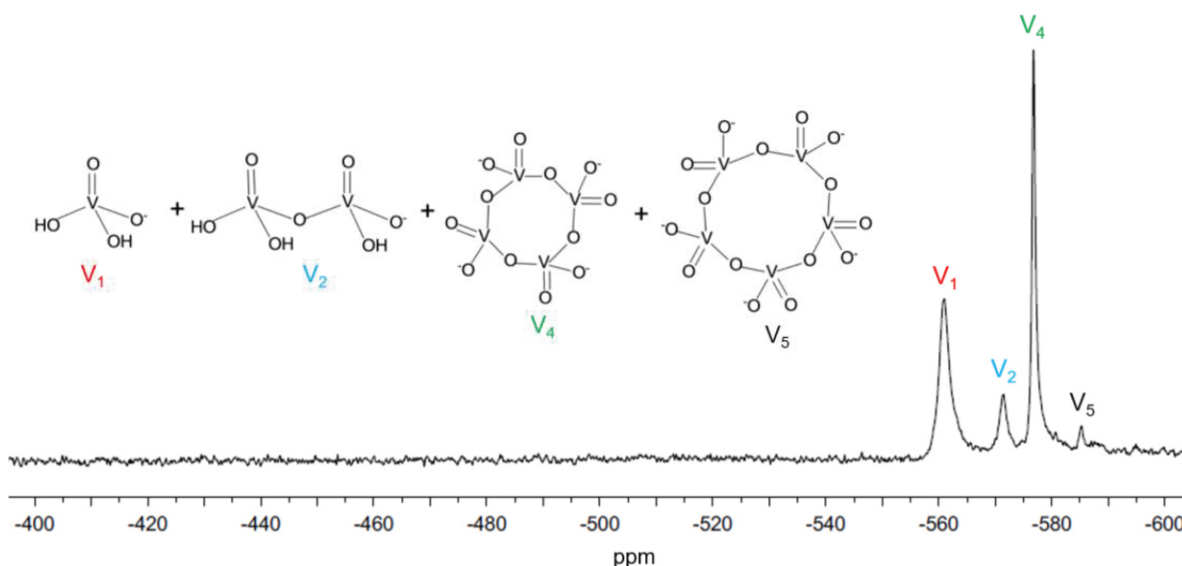


FIGURA 42. Espectro de RMN de ^{51}V do produto V_{14} em DMEM na concentração de $2,0 \text{ mmol L}^{-1}$. As espécies identificadas foram: " V_1 " = H_2VO_4^- , " V_2 " = $\text{H}_2\text{V}_2\text{O}_7^{2-}$, " V_4 " = $\text{V}_4\text{O}_{12}^{4-}$ e " V_5 " = $\text{V}_5\text{O}_{15}^{5-}$, respectivamente.

5.5 SÍNTESE DA ESPECIAÇÃO DO PRODUTO V_{14} (DMSO X DMEM)

Os estudos espectroscópicos em dmsO e em DMEM do produto V_{14} mostraram mudanças significativas, tanto na estabilidade quanto na especiação do POV. Na TABELA 13, são apresentadas um sumário das espécies de vanádio(IV) ou de valência mista detectadas por EPR e das espécies de vanádio(V) detectadas por RMN de ^{51}V .⁵¹ Em dmsO, o agregado V_{14} sofre uma quebra parcial, gerando um único sinal, provavelmente referente ao complexo coordenado apenas com o solvente $[\text{V}^{\text{V}}(\text{O})_2(\text{dmsO})_4]^+$, e outras espécies de valência mista ou de apenas vanádio(IV) como $[\text{V}^{\text{IV}}\text{O}(\text{dmsO})_n(\text{L})]$ já discutidas na seção 5.4.1. Quando no meio DMEM, o RMN de ^{51}V apresentam quatro sinais diferentes para espécies de vanádio(V) (ver seção 5.4.2) e outras espécies de valência mista, ou contendo apenas vanádio(IV) como o $[\text{VOL}'\text{x}]^{n+}$, onde o L' pode estar relacionado a espécies coordenantes presentes no meio de cultura.

TABELA 13. ESPÉCIES DE VANÁDIO GERADAS A PARTIR DO **V₁₄** EM DMSO E DMEM

	Produtos com vanádio(V)	Produtos com vanádio(IV/V)
Dmso	$[V^V(O)_2(dmsO)_4]^+$	$[V^{IV}O(dmsO)_n(L)] + POV-VM$
DMEM	$V_1 + V_2 + V_4 + V_5$	$[VOL'_X]^{n+} + POV-VM$

Onde L = oxa^{2-} ou mpd^{2-}

O equilíbrio das espécies de vanádio(V) gerado pela desagregação do produto **V₁₄** de valência mista ocorre com a alteração do solvente utilizado. Não se é observado uma alteração do pH em relação a uma variação da concentração do produto.

5.6 AVALIAÇÃO DA CITOTOXICIDADE DOS COMPOSTOS DE VANÁDIO PELO MÉTODO DE REDUÇÃO DO MTT

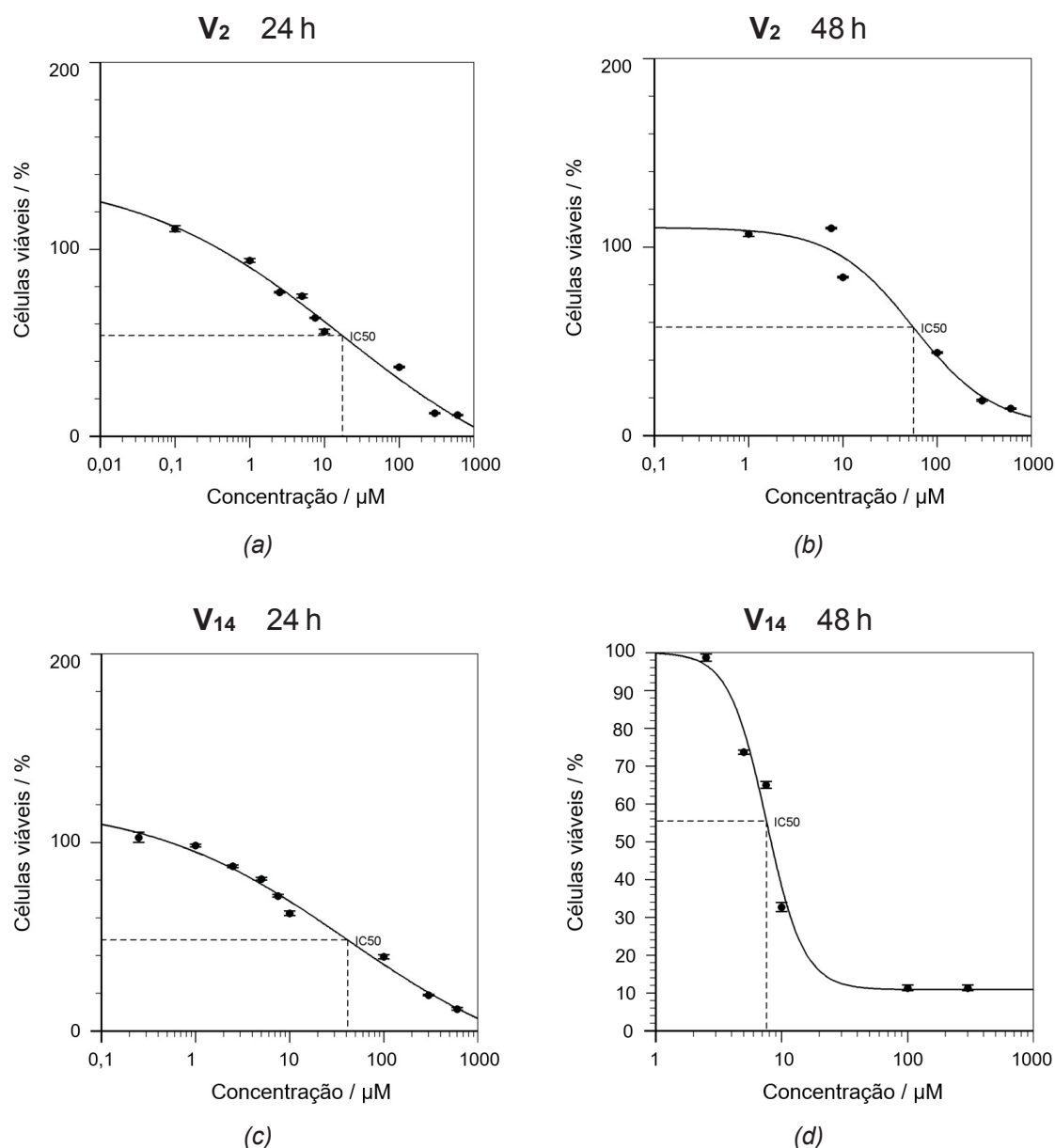
A linhagem celular HepG2, são células cancerígenas extraídas do fígado, e seus estudos vêm sendo majoritariamente avaliados ao longo dos anos, para atividade anticancerígena, principalmente relacionada ao carcinoma hepatocelular, que é o tipo de câncer mais comum originado no fígado.⁴⁹

A citotoxicidade dos produtos **V₂** e **V₁₄** sobre as culturas de HepG2 foram avaliadas nos tempos de 24 h e 48 h, e normalizadas em relação aos controles com células HepG2 não tratadas com os compostos. A saber, no ensaio as culturas foram tratadas com onze concentrações diferentes de **V₂** e **V₁₄** (600, 300, 100, 10, 7,5, 5,0, 2,5, 1,0 0,50, 0,25 e 0,10 $\mu\text{Mol L}^{-1}$) e as absorbâncias da formazana foram empregadas para a determinação da porcentagem de células viáveis. Para ambos os produtos, foi calculada a concentração inibitória de 50% de viabilidade celular (IC_{50}) nos dois tempos avaliados (FIGURA 43).

A citotoxicidade dos compostos mostrou-se dependente da concentração de vanádio e do tempo de incubação das culturas (Ver FIGURA 43 e a TABELA 14). Após 24 h, O produto **V₂** apresentou uma IC_{50} de 17,34 $\mu\text{Mol L}^{-1}$, um valor de 2,4 vezes menor que o determinado para o **V₁₄**. Porém, após 48 h o **V₁₄** torna-se muito mais tóxico para as células, apresentando um valor de IC_{50} sete vezes menor do que **V₂** (TABELA 14). Os resultados obtidos são para os dois compostos são antagônicos, pois com o tempo a atividade citotóxica de **V₂** diminui, enquanto a de **V₁₄** tende a aumentar.

TABELA 14. VALORES DE IC₅₀ EM $\mu\text{Mol L}^{-1}$ POR COMPOSTO E POR CENTROS DE VANÁDIO NOS TEMPOS DE 24 E 48 HORAS

Produto	Por composto		Por centros de vanádio	
	24 h	48 h	24 h	48 h
V₂	17,34	56,11	34,69	112,23
V₁₄	41,12	7,58	575,81	106,19

FIGURA 43. Curvas do ensaio de MTT com suas respectivas IC₅₀ indicadas para os produtos **V₂** e **V₁₄** em 24 e 48 h.

Na TABELA 14 também são apresentados os valores de IC₅₀ por centro de vanádio evidenciando uma a atividade citotóxica do **V₂** dezessete vezes maior do que para o **V₁₄** no tempo de 24 h. No entanto, após 48 h, a citotoxicidade encontrada por centro de vanádio foi similar nos dois compostos, provavelmente

refletindo a quebra das estruturas binuclear e polinuclear para render espécies de menor nuclearidade que seriam mais facilmente transportadas para o meio intracelular (Ver Seções 5.4 e 5.5). A detecção de espécies mononucleares com os mesmos parâmetros de EPR reforça esta hipótese.

Dados de IC_{50} obtidos pela redução do MTT em células HepG2 de compostos da literatura são apresentados na TABELA 15. As IC_{50} dos compostos já relatados, foram avaliadas para suas atividades anticâncer. O **V₁₄** apresenta uma IC_{50} em 48 h maior apenas que os compostos $[V^{IV}O(satsc)(phen)]$ e $[V^{IV}O(3,5-dibrsatsc)(phen)]$, o que indica que melhores resultados podem ser obtidos para ele, para um eventual estudo para o tratamento contra o câncer.

TABELA 15. VALORES DE IC_{50} EM $\mu\text{Mol L}^{-1}$ EM COMPOSTOS DE VANÁDIO

Composto	IC_{50} ($\mu\text{Mol L}^{-1}$)			Ref.
	24 h	48 h	72 h	
$[V^{IV}O(ox)(bpy)(H_2O)]$	*	52,33	*	139
$[V^{IV}O(ox)(phen)(H_2O)]$	*	29,07	*	139
$[V^{IV}O(ida)(bpy)] \cdot 2H_2O$	*	106,13	*	139
$(phen)[V^{IV}O(ida)(phen)] \cdot 4H_2O$	*	39,63	*	139
$(Hphen)[V^{IV}O(H_2O)(nta)] \cdot 2H_2O$	*	101,62	*	139
$[V^{IV}O(H_2L)]$	47,21	43,42	*	140
$[V^{IV}O(satsc)(phen)]$	8,25	6,80	3,94	141
$[V^{IV}O(3,5-dibrsatsc)(phen)]$	7,35	1,68	3,24	141

ox = oxalato, bpy = 2,2-bipiridina, phen = 1,10-fenantrolina, Hphen = 1,10-fenantrolina monohidratada, ida = ácido iminodiacético, nta = ácido nitriloacético, H₂L = 4-bromo-2-((5-cloro-2-hidroxifenilimino)metil)fenol(bipiridina), satsc = salicialdeído tiosemicarbazona e 3,5-dibrsatsc = 3,5-salicialdeído tiosemicarbazona.

O **V₂** apresenta um valor baixo de IC_{50} em 24 h (maior citotoxicidade), porém, com o decorrer do tempo, o valor da IC_{50} aumenta (diminuição da citotoxicidade), o que acaba favorecendo seus estudos para a atividade antidiabética. Esse comportamento de aumento da IC_{50} foi observado apenas para o complexo $[V^{IV}O(3,5-dibrsatsc)(phen)]$,¹⁴¹ no tempo de 72 h.

5.7 AVALIAÇÃO DO EFEITO ANTIDIABÉTICO DOS COMPOSTOS DE VANÁDIO IN VITRO

Como o diabetes mellitus, caracteriza-se por um acúmulo de glicose no sangue, o ensaio *in vitro* da captação do 2-NBDG por células tratadas com o composto de vanádio, se mostra importante para o tratamento do diabetes, pois através dele, é possível observar se os compostos **V₂** e **V₁₄** testados promovem a entrada do 2-NBDG para o meio intracelular.

5.7.1 Padronização da curva de captação do 2-NBDG

Os ensaios de captação do análogo da glicose 2-NBDG pelas células de HepG2 foram realizados fixando-se as concentrações de glicose presente no meio em 5,0 e 55 mMol L⁻¹. Estas concentrações foram selecionadas para simular uma concentração de glicose próxima da encontrada em indivíduos saudáveis (~ 5,0 mMol L⁻¹) e a outra em meio hiperglicêmico. As concentrações de 2-NBDG avaliadas foram de 10, 20, 30 e 50 μMol L⁻¹.

A concentração ideal de 2-NBDG para realizar estes estudos deverá ser aquela que apresentar a menor razão ω entre as porcentagens de captação do marcador fluorescente nas condições normais e hiperglicêmica (EQUAÇÃO 14). Os valores apresentados na TABELA 16 foram calculados com base nas porcentagens de captação apresentadas na FIGURA 44.

$$\omega = \frac{\%Cap_{55}}{\%Cap_{5,0}} \quad [\text{Eq. 14}]$$

Onde: ω = Razão entre as porcentagens de captação do 2-NBDG

% Cap₅₅ = Porcentagem de captação do 2-NBDG no meio hiperglicêmico (55 mMol L⁻¹)

% Cap_{5,0} = Porcentagem de captação do 2-NBDG no meio normal (5,0 mMol L⁻¹)

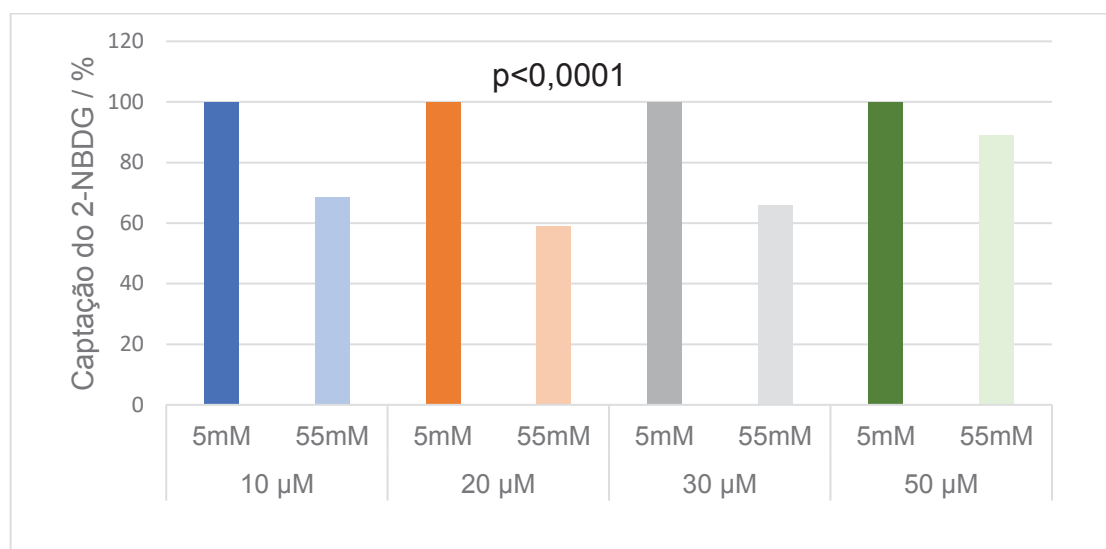


FIGURA 44. Curva de padronização da captação da Glicose: o resultado mostra a porcentagem da mediana de fluorescência da linhagem HepG2 nas diferentes concentrações de 2-NBDG (10 $\mu\text{Mol L}^{-1}$ (azul), 20 $\mu\text{Mol L}^{-1}$ (laranja), 30 $\mu\text{Mol L}^{-1}$ (cinza) e 50 $\mu\text{Mol L}^{-1}$ (verde), para as concentrações de 5,0 e 55 mMol L^{-1} de glicose. Os erros p são menores do que 0,0001.

TABELA 16. RELAÇÃO DA RAZÃO (ω) OBTIDA PELA CONCENTRAÇÃO DO 2-NBDG

Concentração do 2-NBDG ($\mu\text{Mol L}^{-1}$)	Razão obtida
10	0,686
20	0,589
30	0,659
50	0,889

Em todos os ensaios as células cultivadas em meio hiperglicêmico apresentaram menor captação do 2-NBDG quando comparadas as células cultivadas em meio normal. A concentração de 20 $\mu\text{Mol L}^{-1}$ do 2-NBDG foi selecionada para os ensaios subsequentes que envolvem os tratamentos com os compostos de vanádio porque apresentou a menor razão (0,589) se comparadas as outras concentrações testadas.

5.7.2 Escolha da concentração do V_2 e do V_{14} para o estudo de captação do 2-NBDG

A FIGURA 45 apresenta uma compilação de dados de viabilidade celular após o tratamento com V_2 e V_{14} por 24 h nas concentrações de 100, 10, 7,5, 2,5, 1,0, 0,50, 0,25 e 0,10 $\mu\text{Mol L}^{-1}$. Estes ensaios foram realizados com o intuito de auxiliar na escolha das concentrações a serem empregadas nos experimentos da captação

do 2-NBDG. Para ambos os compostos observa-se a ausência de efeito citotóxico em concentrações abaixo de $1,0 \mu\text{Mol L}^{-1}$. Desta forma, os experimentos a seguir serão realizados com as concentrações de 0,5 e $0,1 \mu\text{Mol L}^{-1}$.

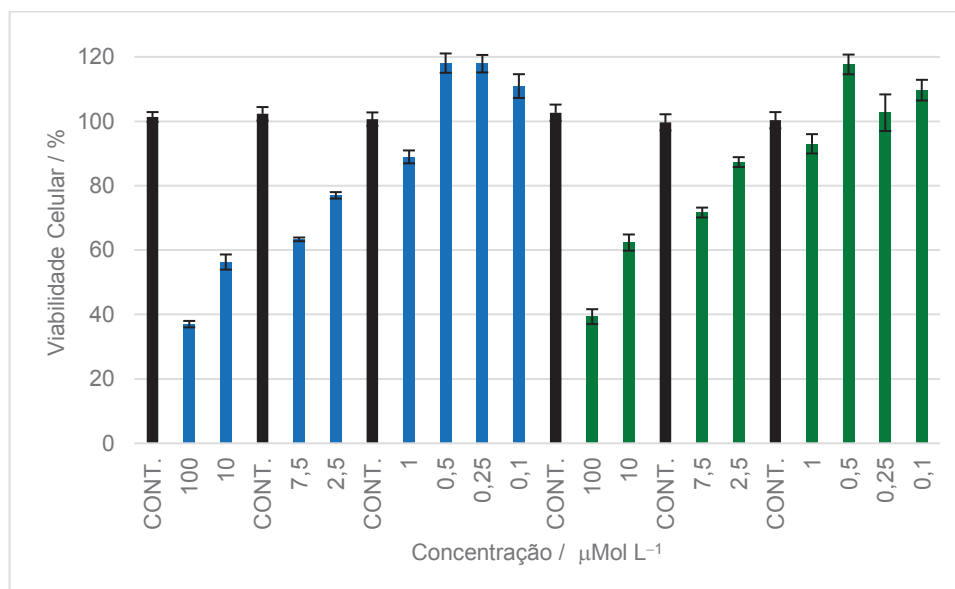


FIGURA 45. Porcentagem de células HepG2 viáveis apresentados na forma de média e desvio padrão após tratamento com diferentes concentrações ($\mu\text{Mol L}^{-1}$) dos produtos **V₂** (barras em azul) e **V₁₄** (barras em verde) após 24 h de incubação. Os controles foram cultivados sem a adição dos compostos de vanádio (CONT, barras pretas). Os dados foram obtidos pelo método de redução do MTT.

5.7.3 Ensaios de captação do 2-NBDG pelas células de HepG2 tratadas com os produtos **V₂** e **V₁₄**

A célula cultivada no controle ($5,0 \text{ mMol L}^{-1}$ de glicose) corresponde à concentração de glicose encontrada no sangue de indivíduos normais. Em seres humanos, altas concentrações de glicose no sangue, torna determinadas células do organismo resistente à internalização da glicose por influenciar em seus transportadores da glicose (do inglês *glucose transportes* ou GLUT).¹⁴² Neste trabalho, optou-se por empregar uma concentração de meio hiperglicêmico de aproximadamente 10 vezes a concentração encontrada em indivíduos saudáveis (55 mMol L^{-1} de glicose).

Os resultados apresentados na FIGURA 46 mostram que em meio de cultivo normal, a captação de 100% do 2-NBDG reflete o desempenho esperado para a internalização de glicose pelo GLUT em condições de cultivo do controle. Para o

meio hiperglicêmico, ocorre um decaimento de 41% na captação de glicose. Como esperado, a adição de insulina no meio hiperglicêmico melhora a captação da glicose pelas células, refletido num aumento de 27% em relação ao meio hiperglicêmico.

Resultados semelhantes ou ligeiramente melhor do que a condição com a adição da insulina foram observados, nas culturas em que o V_2 foi adicionado, chegando a porcentagens de captação acima de 90%. Por outro lado, o V_{14} não foi capaz de causar melhoras expressivas na porcentagem de captação da glicose, e valores de porcentagem próximos ao da condição hiperglicêmica foram observados.

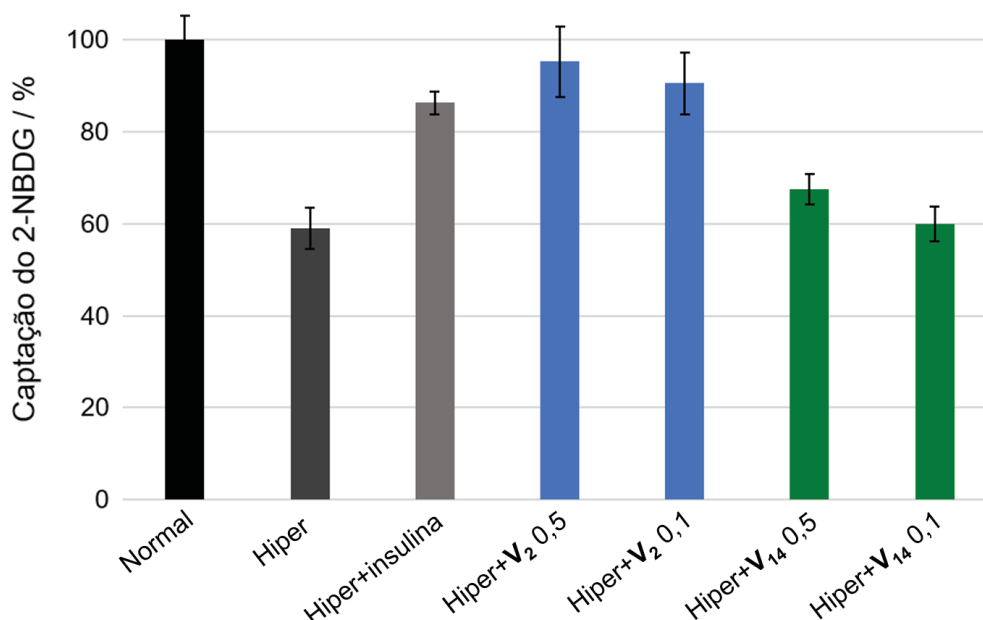


FIGURA 46. Intensidade de Captação do 2-NBDG apresentados na forma de média e desvio padrão nas condições de cultivo normal (*Normal*, 5,0 mMol L⁻¹ de glicose), hiperglicêmico (*Hiper*, 55 mMol L⁻¹ de glicose), hiperglicêmico com adição de insulina (100 nMol mL⁻¹, *Hiper+insulina*), e os diferentes tratamentos com os compostos de vanádio em meio hiperglicêmico: barras azuis, V_2 (0,5 e 0,1 μMol L⁻¹, *Hiper+V₂*) e barras verdes, V_{14} (0,5 e 0,1 μMol L⁻¹, *Hiper+V₁₄*).

Os estudos com compostos de vanádio com atividade antidiabética em linhagens HepG2 ainda são escassos, pois estes ainda são realizados em sua maioria em modelo animal. Em um dos estudos, foi investigado o papel dos receptores de insulina induzida pelo BMOV, através da fosforilação de proteínas quinase B (PKB), que atua como um sinalizador da cascata de insulina no organismo.⁵³

Para o VOSO_4 , foi estudado sua estimulação da captação da glicose por uma adaptação de outro método da literatura.¹⁴³ Em uma faixa de 5,0 a 50 $\mu\text{Mol L}^{-1}$ de VOSO_4 , a concentração de 25 $\mu\text{Mol L}^{-1}$ foi a que apresentou melhor captação da glicose.⁵²

Os resultados preliminares desse trabalho mostraram que o V_2 apresentou efeitos significativos na captação do 2-NBDG em linhagens HepG2 que se apresentavam resistentes a captação da glicose. A avaliação da expressão de genes para tentar elucidar o mecanismo de ação desses compostos é uma das principais etapas subsequentes a serem desenvolvidas, e serão testadas *in vivo*.

6 CONCLUSÃO

O objetivo inicial deste trabalho envolvia a síntese de complexos de vanádio(IV) coordenados a dióis, porém, com a obtenção dos produtos relatados nesta dissertação, os estudos se encaminharam para espécies mononucleares e para polioxovanadatos funcionalizados.

A reação de redução do V_2O_5 pelo ácido oxálico na proporção 3:1 é uma metodologia conhecida, de onde é gerado um produto mononuclear de vanádio(IV). A ideia era então coordenar os dióis selecionados a esse composto mononuclear, porém, com a não obtenção deste, optou-se por adicionar o diol em solução.

O primeiro diol testado foi o 2-metil-2,4-pentanodiol (*mpd*), de onde foi obtido uma mistura de cristais. Após a obtenção desta mistura de cristais azul-claros esverdeados (**V₂**) e verde-escuros (**V₁₄**), foi iniciada uma otimização das sínteses para a obtenção de apenas um dos produtos, com alto rendimento e pureza. Para isso, foram testadas diferentes condições de reações, variando-se:

- Tempo de reação;
- Proporção base/diol;
- Diol utilizado.

Para o *mpd*, a reação em 1h e uma proporção de base/diol (1:1), gerou apenas o produto **V₂** com rendimento de 44%, já a proporção base/diol (2:1) gerou apenas o produto **V₁₄** independentemente do tempo de reação com rendimento de 62%. As reações com os outros dióis *1,3-bd* e *3-mcpd* independente do tempo de reação e da proporção base/diol gerou apenas o produto **V₂** em rendimentos maiores (80 e 69% respectivamente).

O **V₂** apresentou uma estrutura binuclear de vanádio(IV), cujo centros de vanádio estão unidos por uma ponte oxalato. Análogos desta estrutura já foram relatadas na literatura, porém, com um contraíon e uma metodologia de síntese diferente. O **V₁₄** é um polioxovanadato de valência mista de estrutura do tipo gaiola-aberta com o oxalato encapsulado e funcionalizado com os diolatos *mpd*²⁻. Esta estrutura é inédita em sua composição, no tipo de funcionalização com dióis e no arranjo dos átomos, quando comparado com outros polioxovanadatos de valência mista previamente relatados.

Os produtos foram caracterizados por análise elementar, dosagem de metal, análise termogravimétrica e por métodos espectroscópicos, como RMN de ⁵¹V em D₂O para o **V₂** e dmsO-d₆ para o **V₁₄**, espectroscopia vibracional (IV e Raman), RPE

e espectroscopia eletrônica (UV/vis). O **V₂**, por análise RPE, apresentou que mantém a estrutura binuclear em solução, porém o **V₁₄** sofre uma quebra, formando produtos de vanádio(IV/V) de menor nuclearidade analisados por RMN de ⁵¹V e RPE.

Ambos os produtos foram estudados em seu efeito de captação do 2-NBDG (um análogo da D-glucose) *in vitro* em linhagens celular de hepatocarcinoma humano (HepG2). A primeira avaliação de citotoxicidade mostrou que, em 24 h, o **V₂** apresenta-se mais tóxico para as células do que o **V₁₄**, porém, em 48 h, a diminuição de citotoxicidade do **V₂** o considera como um potencial melhor para a atividade antidiabética. Para o **V₁₄**, a citotoxicidade apresentou-se 5,4 vezes maior quando comparada ao tempo de 24 h, o que pode apresentar um melhor resultado para avaliação de atividade anticâncer.

Na análise de captação do 2-NBDG, o **V₁₄** mostrou um resultado similar ao do meio hiperglicêmico, já o **V₂** apresentou um resultado melhor do que o do meio hiperglicêmico tratado com insulina. O análogo da glicose, bem como a metodologia empregada para compostos de vanádio apresentaram-se inéditas até o momento, apesar de um breve registro de avaliação da atividade antidiabética em células de linhagem HepG2.^{52,53} Com um resultado promissor, o **V₂** passará a ter estudos realizados *in vivo* em ratos com a finalidade de se elucidar o mecanismo de atuação do complexo.

7 REFERÊNCIAS

- (1) Lum, Z.; Tsou, K.; Lee, J. C. Mediators of medication adherence and glycaemic control and their implications for direct outpatient medical costs: a cross-sectional study. *Diabetic Medicine* **2018**, *35*, 807-815.
- (2) Knowler, W. C.; Barrett-Connor, E.; Fowler, S. E.; Hamman, R. F.; Lachin, J. M.; Walker, E. A.; Nathan, D. M. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *The New England journal of medicine* **2002**, *346*, 393-403.
- (3) Jakusch, T.; Kiss, T. In vitro study of the antidiabetic behavior of vanadium compounds. *Coordination Chemistry Reviews* **2017**, *351*, 118-126.
- (4) Sakurai, H.; Katoh, A.; Yoshikawa, Y. Chemistry and biochemistry of insulin-mimetic vanadium and zinc complexes. Trial for treatment of diabetes mellitus. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **2006**, *79*, 1645-1664.
- (5) Thompson, K. H.; McNeill, J. H.; Orvig, C. Vanadium compounds as insulin mimics. *Chemical reviews* **1999**, *99*, 2561-2572.
- (6) Thompson, K. H.; Lichter, J.; LeBel, C.; Scaife, M. C.; McNeill, J. H.; Orvig, C. Vanadium treatment of type 2 diabetes: a view to the future. *Journal of inorganic biochemistry* **2009**, *103*, 554-558.
- (7) Sigel, A.; Sigel, H.: *Metal Ions in Biological Systems: Volume 31: Vanadium and its role for life*; CRC Press, 1995.
- (8) Toumi, S.; Ratel-Ramond, N.; Akriche, S. Decavanadate cage-like cluster templated by organic counter cation: synthesis, characterization and its antimicrobial effect against Gram positive E. Feacium. *Journal of Cluster Science* **2015**, *26*, 1821-1831.
- (9) Bougie, I.; Bisailon, M. Inhibition of a metal-dependent viral RNA triphosphatase by decavanadate. *Biochemical Journal* **2006**, *398*, 557-567.
- (10) Pessoa, J. C.; Etcheverry, S.; Gambino, D. Vanadium compounds in medicine. *Coordination Chemistry Reviews* **2015**, *301*, 24-48.
- (11) Yraola, F.; García-Vicente, S.; Marti, L.; Albericio, F.; Zorzano, A.; Royo, M. Understanding the mechanism of action of the novel SSAO substrate (C7NH10) 6 (V10O28)· 2H2O, a prodrug of peroxovanadate insulin mimetics. *Chemical biology & drug design* **2007**, *69*, 423-428.
- (12) Treviño, S.; Velázquez-Vázquez, D.; Sánchez-Lara, E.; Diaz-Fonseca, A.; Flores-Hernandez, J. Á.; Pérez-Benítez, A.; Brambila-Colombres, E.; González-Vergara, E. Metforminium decavanadate as a potential metallopharmaceutical drug for the treatment of diabetes mellitus. *Oxidative medicine and cellular longevity* **2016**, *2016*.
- (13) Livage, J. Hydrothermal synthesis of nanostructured vanadium oxides. *Materials* **2010**, *3*, 4175-4195.
- (14) Thompson, K. H.; Orvig, C. Vanadium in diabetes: 100 years from Phase 0 to Phase I. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2006**, *100*, 1925-1935.
- (15) Organization, W. H. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation. **2006**.
- (16) Malta, D. C.; Silva Jr, J. B. d. Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis no Brasil após três anos de implantação, 2011-2013. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* **2014**, *23*, 389-395.
- (17) Skyler, J. S. Diabetes mellitus: pathogenesis and treatment strategies. *Journal of medicinal chemistry* **2004**, *47*, 4113-4117.

- (18) Organization, W. H.: *Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group [meeting held in Geneva from 11 to 16 February 1985]*; World Health Organization, 1985.
- (19) Alves da Conceição, R.; Nogueira da Silva, P.; Barbosa, M. Fármacos para o tratamento do diabetes tipo II: Uma visita ao passado e um olhar para o futuro. *Revista Virtual de Química* **2017**, *9*, 514.
- (20) Wilding, J. P. The role of the kidneys in glucose homeostasis in type 2 diabetes: clinical implications and therapeutic significance through sodium glucose co-transporter 2 inhibitors. *Metabolism* **2014**, *63*, 1228-1237.
- (21) Posicionamento Oficial SBD no 01/2019. https://www.diabetes.org.br/publico/images/pdf/sbd_dm2_2019_2.pdf.
- (22) Koeslag, J. H.; Saunders, P. T.; Terblanche, E. A reappraisal of the blood glucose homeostat which comprehensively explains the type 2 diabetes mellitus–syndrome X complex. *The Journal of physiology* **2003**, *549*, 333-346.
- (23) Bolen, S.; Feldman, L.; Vassy, J.; Wilson, L.; Yeh, H.-C.; Marinopoulos, S.; Wiley, C.; Selvin, E.; Wilson, R.; Bass, E. B. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Annals of internal medicine* **2007**, *147*, 386-399.
- (24) Moreira, L. d. P. D.; Gomes, J. V. P.; Mattar, J. B.; Chaves, L. O.; Martino, H. S. D. Potential of trace elements as supplements for the metabolic control of Type 2 Diabetes Mellitus: A systematic review. *Journal of functional foods* **2019**, *57*, 317-327.
- (25) Sakurai, H.; Yoshikawa, Y.; Yasui, H. Current state for the development of metallopharmaceutics and anti-diabetic metal complexes. *Chemical Society Reviews* **2008**, *37*, 2383-2392.
- (26) Rehder, D. The future of/for vanadium. *Dalton Transactions* **2013**, *42*, 11749-11761.
- (27) Tripathi, D.; Mani, V.; Pal, R. P. Vanadium in biosphere and its role in biological processes. *Biological trace element research* **2018**, *186*, 52-67.
- (28) Velayutham, M.; Varghese, B.; Subramanian, S. Magneto– Structural Correlation Studies of A Ferromagnetically Coupled Dinuclear Vanadium (IV) Complex. Single-Crystal EPR Study. *Inorganic chemistry* **1998**, *37*, 1336-1340.
- (29) Zhang, L.; Clérac, R.; Heijboer, P.; Schmitt, W. Influencing the Symmetry of High-Nuclearity and High-Spin Manganese Oxo Clusters: Supramolecular Approaches to Manganese-Based Keplerates and Chiral Solids. *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, *51*, 3007-3011.
- (30) Hopkins, L.; Mohr, H. Biological essentiality of vanadium. *Newer Trace Elements in Nutrition. Proceedings* **1971**.
- (31) Wang, D.; Kung, H. H.; Barteau, M. A. Identification of vanadium species involved in sequential redox operation of VPO catalysts. *Applied Catalysis A: General* **2000**, *201*, 203-213.
- (32) Schwarz, K.; Milne, D. B. Growth effects of vanadium in the rat. *Science* **1971**, *174*, 426-428.
- (33) Aureliano, M. Decavanadate: a journey in a search of a role. *Dalton Transactions* **2009**, 9093-9100.
- (34) Irving, E.; Stoker, A. Vanadium compounds as PTP inhibitors. *Molecules* **2017**, *22*, 2269.
- (35) Schroeder, H. A.; Balassa, J. J.; Tipton, I. H. Abnormal trace metals in man—vanadium. *Journal of chronic diseases* **1963**, *16*, 1047-1071.
- (36) Bradley, D. C.; Rendall, I. F.; Sales, K. D. Covalent compounds of quadrivalent transition metals. Part VI. Spectroscopic studies on titanium,

vanadium, and zirconium diethyldithiocarbamates. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions* **1973**, 2228-2233.

(37) Rocha, R. C.; Toma, H. E. Transferência de elétrons em sistemas inorgânicos de valência mista. *Química Nova* **2002**, *25*, 624-638.

(38) Ramanadham, S.; Brownsey, R. W.; Cros, G. H.; Mongold, J. J.; McNeill, J. H. Sustained prevention of myocardial and metabolic abnormalities in diabetic rats following withdrawal from oral vanadyl treatment. *Metabolism-Clinical and Experimental* **1989**, *38*, 1022-1028.

(39) Pessoa, J. C.; Boas, L. V.; Gillard, R.; Lancashire, R. Oxovanadium (IV) and amino acids—I. The system L-alanine+ VO₂⁺; a potentiometric and spectroscopic study. *Polyhedron* **1988**, *7*, 1245-1262.

(40) Gorzsás, A.; Andersson, I.; Pettersson, L. Speciation in aqueous vanadate–ligand and peroxovanadate–ligand systems. *Journal of inorganic biochemistry* **2009**, *103*, 517-526.

(41) Pessoa, J. C. Thirty years through vanadium chemistry. *Journal of inorganic biochemistry* **2015**, *147*, 4-24.

(42) Rehder, D. Perspectives for vanadium in health issues. *Future medicinal chemistry* **2016**, *8*, 325-338.

(43) Heyliger, C. E.; Tahiliani, A. G.; McNeill, J. H. Effect of vanadate on elevated blood glucose and depressed cardiac performance of diabetic rats. *Science* **1985**, *227*, 1474-1477.

(44) Rehder, D. Vanadium in health issues. *ChemTexts* **2018**, *4*, 20.

(45) Rehder, D. The potentiality of vanadium in medicinal applications. *Future medicinal chemistry* **2012**, *4*, 1823-1837.

(46) Rogero, S. O.; Lugão, A. B.; Ikeda, T. I.; Cruz, Á. S. Teste in vitro de citotoxicidade: estudo comparativo entre duas metodologias. *Materials Research* **2003**, *6*, 317-320.

(47) Yoshikawa, Y.; Hirata, R.; Yasui, H.; Sakurai, H. Alpha-glucosidase inhibitory effect of anti-diabetic metal ions and their complexes. *Biochimie* **2009**, *91*, 1339-1341.

(48) Qiu, G.-H.; Xie, X.; Xu, F.; Shi, X.; Wang, Y.; Deng, L. Distinctive pharmacological differences between liver cancer cell lines HepG2 and Hep3B. *Cytotechnology* **2015**, *67*, 1-12.

(49) Knasmüller, S.; Mersch-Sundermann, V.; Kevekordes, S.; Darroudi, F.; Huber, W.; Hoelzl, C.; Bichler, J.; Majer, B. Use of human-derived liver cell lines for the detection of environmental and dietary genotoxins; current state of knowledge. *Toxicology* **2004**, *198*, 315-328.

(50) Dehn, P.; White, C.; Connors, D.; Shipkey, G.; Cumbo, T. Characterization of the human hepatocellular carcinoma (hepg2) cell line as an in vitro model for cadmium toxicity studies. *In Vitro Cellular & Developmental Biology-Animal* **2004**, *40*, 172-182.

(51) Hoshina, M. M.; Santos, L. D.; Palma, M. S.; Marin-Morales, M. A. Cytotoxic, genotoxic/antigenotoxic and mutagenic/antimutagenic effects of the venom of the wasp *Polybia paulista*. *Toxicon* **2013**, *72*, 64-70.

(52) Zhao, Q.; Chen, D.; Liu, P.; Wei, T.; Zhang, F.; Ding, W. Oxidovanadium (IV) sulfate-induced glucose uptake in HepG2 cells through IR/Akt pathway and hydroxyl radicals. *Journal of inorganic biochemistry* **2015**, *149*, 39-44.

(53) Mehdi, M. Z.; Vardatsikos, G.; Pandey, S. K.; Srivastava, A. K. Involvement of insulin-like growth factor type 1 receptor and protein kinase Cδ in bis (maltolato) oxovanadium (IV)-induced phosphorylation of protein kinase B in HepG2 cells. *Biochemistry* **2006**, *45*, 11605-11615.

- (54) Mehrotra, R. Synthesis and reactions of metal alkoxides. *Journal of Non-Crystalline Solids* **1988**, *100*, 1-15.
- (55) Ennas, G.; Musinu, A.; Piccaluga, G.; Zedda, D.; Gatteschi, D.; Sangregorio, C.; Stanger, J.; Concas, G.; Spano, G. Characterization of iron oxide nanoparticles in an Fe₂O₃- SiO₂ composite prepared by a sol- gel method. *Chemistry of Materials* **1998**, *10*, 495-502.
- (56) Bradley, D. Publ. Am. Chem. Soc. *Metal-organic Compounds* **1959**, *23*, 10.
- (57) Turova, N. Y.; Turevskaya, E. P.; Kessler, V. G.; Yanovskaya, M. I.: *The chemistry of metal alkoxides*; Springer Science & Business Media, 2006.
- (58) Prandtl, W.; Hess, L. Über Vanadinsäureester und einige andere organische Vanadinverbindungen. *Zeitschrift für anorganische Chemie* **1913**, *82*, 103-129.
- (59) Mittal, R.; Mehrotra, R. Alkoxides of vanadium. III. Halide-alkoxides of Vanadium (V). *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie* **1964**, *332*, 189-196.
- (60) Foulon, G.; Foulon, J.-D.; Hovnanian, N. Dinuclear oxovanadium (IV) compound with alkoxyalcohol: synthesis and structural study of {VOCl [OCH (CH₃) CH₂OCH₃]} 2. *Polyhedron* **1993**, *12*, 2507-2511.
- (61) Crans, D. C.; Chen, H.; Felty, R. A. Synthesis and reactivity of oxovanadium (V) trialkoxides of bulky and chiral alcohols. *Journal of the American Chemical Society* **1992**, *114*, 4543-4550.
- (62) Refat, M. S.; El-Shazly, S. A. Identification of a new anti-diabetic agent by combining VOSO₄ and vitamin E in a single molecule: studies on its spectral, thermal and pharmacological properties. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, *45*, 3070-3079.
- (63) Stinghen, D.; Ferreira, J. G.; Nunes, G. G.; Soares, J. F. A new ring-like arrangement of vanadyl (IV) groups bridged by monodentate alkoxides: cyclo-decakis (μ -cyclohexylmethanolato) pentakis [oxidovanadium (IV)]. *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications* **2012**, *68*, m353-m355.
- (64) Brese, N.; O'keeffe, M. Bond-valence parameters for solids. *Acta Crystallographica Section B: Structural Science* **1991**, *47*, 192-197.
- (65) Fuchs, v. J.; Freiwald, W.; Hartl, H. Neubestimmung der Kristallstruktur von Tetrabutylammoniumhexawolframat. *Acta Crystallographica Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry* **1978**, *34*, 1764-1770.
- (66) Hargman, P. J.; Finn, R. C.; Zubieta, J. Molecular manipulation of solid state structure: influences of organic components on vanadium oxide architectures. *Solid State Sciences* **2001**, *3*, 745-774.
- (67) Aureliano, M.: Decavanadate contribution to vanadium biochemistry: in vitro and in vivo studies. Elsevier, 2014.
- (68) Aureliano, M.; Ohlin, C. A. Decavanadate in vitro and in vivo effects: facts and opinions. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2014**, *137*, 123-130.
- (69) Pereira, M. J.; Carvalho, E.; Eriksson, J. W.; Crans, D. C.; Aureliano, M. Effects of decavanadate and insulin enhancing vanadium compounds on glucose uptake in isolated rat adipocytes. *Journal of inorganic biochemistry* **2009**, *103*, 1687-1692.
- (70) García-Vicente, S.; Yraola, F.; Marti, L.; González-Munoz, E.; García-Barrado, M. J.; Canto, C.; Abella, A.; Bour, S.; Artuch, R.; Sierra, C. Oral insulin-mimetic compounds that act independently of insulin. *Diabetes* **2007**, *56*, 486-493.

- (71) Hayashi, Y. Hetero and lacunary polyoxovanadate chemistry: Synthesis, reactivity and structural aspects. *Coordination Chemistry Reviews* **2011**, *255*, 2270-2280.
- (72) Kikukawa, Y.; Ogihara, K.; Hayashi, Y. Structure transformation among deca-, dodeca- and tridecavanadates and their properties for thioanisole oxidation. *Inorganics* **2015**, *3*, 295-308.
- (73) Healy, C.; Schmitt, W. Multicomponent halide templating: The effect of structure-directing agents on the assembly of molecular and extended coordination compounds. *Coordination Chemistry Reviews* **2018**, *371*, 67-85.
- (74) Streb, C.: Structure and Bonding in Molecular Vanadium Oxides: From Templates via Host–Guest Chemistry to Applications. In *Polyoxometalate-Based Assemblies and Functional Materials*; Springer, 2017; pp 31-47.
- (75) Klemperer, W. G.; Marquart, T. A.; Yaghi, O. M. New directions in polyvanadate chemistry: from cages and clusters to baskets, belts, bowls, and barrels. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1992**, *31*, 49-51.
- (76) Monakhov, K. Y.; Bensch, W.; Kögerler, P. Semimetal-functionalised polyoxovanadates. *Chemical Society Reviews* **2015**, *44*, 8443-8483.
- (77) Chatkon, A.; Chatterjee, P. B.; Sedgwick, M. A.; Haller, K. J.; Crans, D. C. Counterion affects interaction with interfaces: The antidiabetic drugs metformin and decavanadate. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2013**, *2013*, 1859-1868.
- (78) Inoue, Y.; Kikukawa, Y.; Kuwajima, S.; Hayashi, Y. A chloride capturing system via proton-induced structure transformation between opened- and closed-forms of dodecavanadates. *Dalton Transactions* **2016**, *45*, 7563-7569.
- (79) Kurata, T.; Hayashi, Y.; Isobe, K. Synthesis and Characterization of Chloride-incorporated Dodecavanadate from Dicopper Complex of Macrocyclic Octadecavanadate. *Chemistry Letters* **2010**, *39*, 708-709.
- (80) Gao, Y.; Chi, Y.; Hu, C. Organic-functionalized, substituted polyoxovanadium and vanadoniobates: Synthesis, structure and application. *Polyhedron* **2014**, *83*, 242-258.
- (81) Khan, M. I.; Lee, Y.-S.; O'Connor, C. J.; Zubieta, J. Hydrothermal Synthesis and Crystal and Molecular Structure of a Neutral Polyoxoalkoxyvanadium (IV) Cluster with a Hexadecametalate Core, $[V_{16}O_{20}\{(OCH_2)3CCH_2OH\}_8(H_2O)_4] \cdot 3H_2O$. *Journal of the American Chemical Society* **1994**, *116*, 5001-5002.
- (82) Thomas, J.; Sharma, S.; Lofland, S.; Ramanujachary, K.; Ramanan, A. Formation of high nuclearity mixed-valent polyoxovanadates in the presence of copper amine complexes. *Journal of Chemical Sciences* **2006**, *118*, 79-86.
- (83) Krakowiak, J.; Lundberg, D.; Persson, I. A coordination chemistry study of hydrated and solvated cationic vanadium ions in oxidation states + III, + IV, and + V in solution and solid state. *Inorganic chemistry* **2012**, *51*, 9598-9609.
- (84) Müller, A.; Meyer, J.; Bögge, H.; Stammli, A.; Botar, A. Trinuclear Fragments as Nucleation Centres: New Polyoxoalkoxyvanadates by (Induced) Self-Assembly. *Chemistry—A European Journal* **1998**, *4*, 1388-1397.
- (85) Crans, D. C.; Jiang, F.; Chen, J.; Anderson, O. P.; Miller, M. M. Syntheses, X-ray Structures, and Solution Properties of $[V_4O_4\{(OCH_2)3CCH_3\}_3(OC_2H_5)_3]$ and $[V_4O_4\{(OCH_2)3CCH_3\}_2(OCH_3)_6]$: Examples of New Ligand Coordination Modes. *Inorganic chemistry* **1997**, *36*, 1038-1047.
- (86) Hegetschweiler, K.; Morgenstern, B.; Zubieta, J.; Hagrman, P. J.; Lima, N.; Sessoli, R.; Totti, F. Strong Ferromagnetic Interactions in $[V_8O_{14}(H_2taci)_2]$: An Unprecedented Large Spin Ground State for a Vanadyl Cluster. *Angewandte Chemie International Edition* **2004**, *43*, 3436-3439.

- (87) Sheldrick, G. M. Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry* **2015**, 71, 3-8.
- (88) Sheldrick, G. M. A short history of SHELX. *Acta Crystallographica Section A: Foundations of Crystallography* **2008**, 64, 112-122.
- (89) Kamalian, L.; Chadwick, A. E.; Bayliss, M.; French, N. S.; Monshouwer, M.; Snoeys, J.; Park, B. K. The utility of HepG2 cells to identify direct mitochondrial dysfunction in the absence of cell death. *Toxicology in vitro* **2015**, 29, 732-740.
- (90) Machado, U. F. Transportadores de glicose. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* **1998**, 42, 413-421.
- (91) Mosmann, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of immunological methods* **1983**, 65, 55-63.
- (92) Peres, L. A. B.; Delfino, V. D. A.; Mocelin, A. J.; Akari, L.; Tutida, M. E. F.; Matsuo, T. Padronização do teste do MTT em modelo de preservação a frio como instrumento de avaliação da viabilidade celular renal. *J Bras Nefrol* **2008**, 30, 48-53.
- (93) Shapiro, H. M.: *Practical flow cytometry*; John Wiley & Sons, 2005.
- (94) Yoshioka, K.; Takahashi, H.; Homma, T.; Saito, M.; Oh, K.-B.; Nemoto, Y.; Matsuoka, H. A novel fluorescent derivative of glucose applicable to the assessment of glucose uptake activity of Escherichia coli. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects* **1996**, 1289, 5-9.
- (95) Fay, D. S.; Gerow, K. A biologist's guide to statistical thinking and analysis. *WormBook: the online review of C. elegans biology* **2013**, 1-54.
- (96) Mittal, R.; Mehrotra, R. Alkoxides of vanadium (V). IV. Reactions of ortho-esters of vanadium with alcohols. *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie* **1967**, 355, 328-331.
- (97) Westrup, K. C.; Gregório, T.; Stinghen, D.; Reis, D. M.; Hitchcock, P. B.; Ribeiro, R. R.; Barison, A.; Back, D. F.; De Sá, E. L.; Nunes, G. G. Non-oxo vanadium (IV) alkoxide chemistry: solid state structures, aggregation equilibria and thermochromic behaviour in solution. *Dalton Transactions* **2011**, 40, 3198-3210.
- (98) Belaj, F.; Basch, A.; Muster, U. Triaqua (oxalato-O, O') oxovanadium (IV) dihydrate. *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications* **2000**, 56, 921-922.
- (99) Klich, P. R.; Daniher, A. T.; Challen, P. R.; McConville, D. B.; Youngs, W. J. Vanadium (IV) complexes with mixed O, S donor ligands. Syntheses, structures, and properties of the anions tris (2-mercapto-4-methylphenolato) vanadate (IV) and bis (2-mercaptophenolato) oxovanadate (IV). *Inorganic chemistry* **1996**, 35, 347-356.
- (100) Comba, P.; Kuwata, S.; Linti, G.; Tarnai, M.; Wadepohl, H. Synthesis and oxidation of vanadyl complexes containing bispidine ligands. *European journal of inorganic chemistry* **2007**, 2007, 657-664.
- (101) Salta, J.; O'Connor, C. J.; Li, S.; Zubieta, J. Studies of the oxovanadium (IV)—oxalate system: syntheses and crystal structures of binuclear (Ph₄P)⁺₂ [(VO)₂ (H₂O)₂ (C₂O₄)₃]⁻·4H₂O and of the one-dimensional chain material, (Ph₄P)⁺[VOCl (C₂O₄)]. *Inorganica chimica acta* **1996**, 250, 303-310.
- (102) Gale, P. A.; Steed, J. W.: *Supramolecular chemistry: from molecules to nanomaterials*; Wiley Online Library, 2012; Vol. 8.
- (103) Zheng, L.-M.; Schmalle, H. W.; Ferlay, S.; Decurtins, S. A Dinuclear Vanadyl–Oxalate Compound. *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications* **1998**, 54, 1435-1438.

(104) Littler, J.; Mallet, A.; Waters, W. A. 551. Oxidations of organic compounds with quinquivalent vanadium. Part IV. The oxidation of some α -glycols. *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1960**, 2761-2766.

(105) Kouvatas, C.; Alonzo, V.; Bataille, T.; Le Pollès, L.; Roiland, C.; Louarn, G.; Le Fur, E. Synthesis, crystal structure of the ammonium vanadyl oxalatophosphite and its controlled conversion into catalytic vanadyl phosphates. *Journal of Solid State Chemistry* **2017**, 253, 73-77.

(106) Chen, C.; Bai, F.-Y.; Zhang, R.; Song, G.; Shan, H.; Xing, N.; Xing, Y.-H. Synthesis, structure, and catalytic bromination of supramolecular oxovanadium complexes containing oxalate. *Journal of Coordination Chemistry* **2013**, 66, 671-688.

(107) Bernalte, A.; Barros, F.; Cavaco, I.; Pessoa, J. C.; Gillard, R.; Higes, F.; Tomaz, I. X-ray characterization of an unusual product obtained from [VO (Sal-Phe)(H₂O)] in H₂O\pyridine solutions. *Polyhedron* **1998**, 17, 3269-3274.

(108) Yang, S.; Li, G.; Tian, S.; Liao, F.; Lin, J. Synthesis, Structure, and Magnetic Properties of Hydroxo-Bridged Vanadium Oxalate V₂O₂ (OH)₂ (C₂O₄)(H₂O)₂. *European journal of inorganic chemistry* **2006**, 2006, 2850-2854.

(109) Triki, S. I.; Bérézovsky, F.; Pala, J. S.; Garland, M.-T. Synthesis and characterisation of new binuclear oxo-vanadium (IV) complexes with a bis (bidentate) oxalate bridge. Crystal structures of the cationic and anionic complexes [V₂O₂ (C₂O₄)(H₂O)₆] Cl₂· 4Bu₄NCl· H₂O and [FeCp*₂] ₂ [Et₄N]₂ [V₂O₂ (C₂O₄)(NCS)₆]. *Inorganica Chimica Acta* **2000**, 308, 31-36.

(110) Spandl, J.; Brüdgam, I.; Hartl, H. Synthese, Struktur und Reaktionen von Vanadiumsäureestern VO (OR)₃: Umesterung und Reaktion mit Oxalsäure. *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie* **2000**, 626, 2125-2132.

(111) Khan, M. I.; Chang, Y.-D.; Chen, Q.; Salta, J.; Lee, Y.-S.; O'Connor, C. J.; Zubieta, J. Synthesis and Characterization of Binuclear Oxo-Vanadium Complexes of Carbon Oxoanion Ligands. Crystal Structures of the Binuclear Vanadium (IV) Complex (NH₄)[V₂O₂ (OH)(C₄O₄)₂ (H₂O)₃]· n H₂O, of the Mixed-Valence Vanadium (V)/Vanadium (IV)-Squarate Species [(n-C₄H₉)₄N][V₂O₃ (C₄O₄)₂ (H₂O)₃]· n H₂O and [(C₄H₉)₄N]₄ [V₄O₆ (C₄O₄)₅ (H₂O)₄]· n H₂O, and of the Binuclear Vanadium (IV)-Oxalate Species [V₂O₂Cl₂ (C₂O₄)(CH₃OH)₄]· n H₂O. *Inorganic Chemistry* **1994**, 33, 6340-6350.

(112) Sessler, J. L.; Gale, P. A.; Cho, W.-S. Receptors for Ion-Pairs. **2006**.

(113) Zhang, Y.-T.; Wang, X.-L.; Zhou, E.-L.; Wu, X.-S.; Song, B.-Q.; Shao, K.-Z.; Su, Z.-M. Polyoxovanadate-based organic-inorganic hybrids: from {V₅O₉Cl} clusters to nanosized octahedral cages. *Dalton Transactions* **2016**, 45, 3698-3701.

(114) Kuwajima, S.; Ikinobu, Y.; Watanabe, D.; Kikukawa, Y.; Hayashi, Y.; Yagasaki, A. A Bowl-Type Dodecavanadate as a Halide Receptor. *ACS Omega* **2017**, 2, 268-275.

(115) Jeremies, A.; Lehmann, U.; Gruschinski, S.; Schleife, F.; Meyer, M.; Matulis, V.; Ivashkevich, O. A.; Handke, M.; Stein, K.; Kersting, B. Cavitands incorporating a Lewis acid dinickel chelate function as receptors for halide anions. *Inorganic chemistry* **2015**, 54, 3937-3950.

(116) Cornman, C. R.; Geiser-Bush, K. M.; Rowley, S. P.; Boyle, P. D. Structural and electron paramagnetic resonance studies of the square pyramidal to trigonal bipyramidal distortion of vanadyl complexes containing sterically crowded Schiff base ligands. *Inorganic Chemistry* **1997**, 36, 6401-6408.

(117) Kikukawa, Y.; Yokoyama, T.; Kashio, S.; Hayashi, Y. Synthesis and characterization of fluoride-incorporated polyoxovanadates. *Journal of inorganic biochemistry* **2015**, *147*, 221-226.

(118) Yamase, T.; Ohtaka, K.; Suzuki, M. Structural characterization of spherical octadecavanadates encapsulating Cl⁻ and H₂O. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions* **1996**, 283-289.

(119) Domae, K.; Uchimura, D.; Koyama, Y.; Inami, S.; Hayashi, Y.; Isobe, K.; Kameda, H.; Shimoda, T. Synthesis of a bowl-type dodecavanadate by the coupling reaction of alkoxohexavanadate and discovery of a chiral octadecavanadate. *Pure and Applied Chemistry* **2009**, *81*, 1323-1330.

(120) D'Antonio, M. C.; Torres, M. M.; Palacios, D.; González-Baró, A. C.; Baran, E. J. Vibrational spectra of the two hydrates of strontium oxalate. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **2015**, *137*, 486-489.

(121) Dewangan, K.; Sinha, N. N.; Chavan, P. G.; Sharma, P. K.; Pandey, A. C.; More, M.; Joag, D.; Munichandraiah, N.; Gajbhiye, N. Synthesis and characterization of self-assembled nanofiber-bundles of V₂O₅: their electrochemical and field emission properties. *Nanoscale* **2012**, *4*, 645-651.

(122) Malta, M.; Torresi, R. M. Electrochemical and kinetic studies of lithium intercalation in composite nanofibers of vanadium oxide/polyaniline. *Electrochimica acta* **2005**, *50*, 5009-5014.

(123) Nakamoto, K.: Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds: Applications in Coordination, Organometallic, and Bioinorganic Chemistry. John Wiley & Sons, Hoboken, NJ, USA, 2009.

(124) Sharma, N. B.; Shahai, J.; Ghadwal, R. S.; Singh, A.; Jeanneau, E.; Mishra, S. Homometallic glycolates containing hydroxyl functionality for anchoring another metal: synthesis and characterization of heterometallic alkoxide-glycolates of Ti and Zr incorporating Al and Nb. *Journal of Coordination Chemistry* **2016**, *69*, 135-148.

(125) Mancilla, N.; D'Antonio, M. C.; González-Baró, A. C.; Baran, E. J. Vibrational spectra of lead (II) oxalate. *Journal of Raman Spectroscopy: An International Journal for Original Work in all Aspects of Raman Spectroscopy, Including Higher Order Processes, and also Brillouin and Rayleigh Scattering* **2009**, *40*, 2050-2052.

(126) Sánchez-Lara, E.; Pérez-Benítez, A.; Treviño, S.; Mendoza, A.; Meléndez, F.; Sánchez-Mora, E.; Bernès, S.; González-Vergara, E. Synthesis and 3D network architecture of 1- and 16-hydrated salts of 4-dimethylaminopyridinium decavanadate, (DMAPH)₆[V₁₀O₂₈]·nH₂O. *Crystals* **2016**, *6*, 65.

(127) Chen, Y.; Yang, G.; Zhang, Z.; Yang, X.; Hou, W.; Zhu, J.-J. Polyaniline-intercalated layered vanadium oxide nanocomposites—One-pot hydrothermal synthesis and application in lithium battery. *Nanoscale* **2010**, *2*, 2131-2138.

(128) Yi, Z.; Yu, X.; Xia, W.; Zhao, L.; Yang, C.; Chen, Q.; Wang, X.; Xu, X.; Zhang, X. Influence of the steric hindrance of organic amines on the supramolecular network based on polyoxovanadates. *CrystEngComm* **2010**, *12*, 242-249.

(129) Nunes, G. G.; Bonatto, A. C.; Carla, G.; Barison, A.; Ribeiro, R. R.; Back, D. F.; Andrade, A. V. C.; de Sá, E. L.; Pedrosa, F. d. O.; Soares, J. F. Synthesis, characterization and chemoprotective activity of polyoxovanadates against DNA alkylation. *Journal of inorganic biochemistry* **2012**, *108*, 36-46.

(130) Howarth, O. W.; Jarrold, M. Protonation of the decavanadate (6-) ion: a vanadium-51 nuclear magnetic resonance study. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions* **1978**, 503-506.

(131) Ballhausen, C. J.; Gray, H. B. The electronic structure of the vanadyl ion. *Inorganic Chemistry* **1962**, 1, 111-122.

(132) Day, P.; Hush, N. S.; Clark, R. J. Mixed valence: origins and developments. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* **2007**, 366, 5-14.

(133) Lewis, N. A.; Liu, F.; Seymour, L.; Magnussen, A.; Erves, T. R.; Arca, J. F.; Beckford, F. A.; Venkatraman, R.; González-Sarrías, A.; Fronczek, F. R. Synthesis, characterisation, and preliminary in vitro studies of vanadium (IV) complexes with a Schiff base and thiosemicarbazones as mixed ligands. *European journal of inorganic chemistry* **2012**, 2012, 664-677.

(134) Amadio, E.; Di Lorenzo, R.; Zonta, C.; Licini, G. Vanadium catalyzed aerobic carbon-carbon cleavage. *Coordination chemistry reviews* **2015**, 301, 147-162.

(135) Tang, Z.; Deng, W.; Wang, Y.; Zhu, E.; Wan, X.; Zhang, Q.; Wang, Y. Transformation of cellulose and its derived carbohydrates into formic and lactic acids catalyzed by vanadyl cations. *ChemSusChem* **2014**, 7, 1557-1567.

(136) Belford, R. L.; Chasteen, N.; So, H.; Tapscott, R. E. Triplet state of vanadyl tartrate binuclear complexes and electron paramagnetic resonance spectra of the vanadyl. α -hydroxycarboxylates. *Journal of the American Chemical Society* **1969**, 91, 4675-4680.

(137) Mustafi, D.; Galtseva, E. V.; Krzystek, J.; Brunel, L.-C.; Makinen, M. W. High-frequency electron paramagnetic resonance studies of VO₂⁺ in low-temperature glasses. *The Journal of Physical Chemistry A* **1999**, 103, 11279-11286.

(138) Howarth, O. W. Vanadium-51 NMR. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* **1990**, 22, 453-485.

(139) Ni, L.; Zhao, H.; Tao, L.; Li, X.; Zhou, Z.; Sun, Y.; Chen, C.; Wei, D.; Liu, Y.; Diao, G. Synthesis, in vitro cytotoxicity, and structure-activity relationships (SAR) of multidentate oxidovanadium (IV) complexes as anticancer agents. *Dalton Transactions* **2018**, 47, 10035-10045.

(140) Aliabad, H. B.; Falahati-pour, S. K.; Ahmadi, H.; Mohamadi, M.; Hajizadeh, M. R.; Mahmoodi, M. Vanadium complex: an appropriate candidate for killing hepatocellular carcinoma cancerous cells. *BioMetals* **2018**, 31, 981-990.

(141) Zhang, Y.-L.; Wang, X.-S.; Fang, W.; Cai, X.-Y.; Li, H.-Z.; Mao, J.-W.; Jin, X.-B.; Bai, Y.-L.; Lu, J.-Z. In vitro study of the cytotoxicities of two mixed-ligand oxovanadium complexes on human hepatoma cells. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences* **2013**, 68, 827-834.

(142) Nelson, D. L.; Lehninger, A. L.; Cox, M. M.: *Lehninger principles of biochemistry*; Macmillan, 2008.

(143) Tardif, A.; Julien, N.; Pelletier, A.; Thibault, G.; Srivastava, A. K.; Chiasson, J.-L.; Coderre, L. Chronic exposure to β -hydroxybutyrate impairs insulin action in primary cultures of adult cardiomyocytes. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism* **2001**, 281, E1205-E1212.

ANEXO 1 – GRÁFICOS DE CITOTOXICIDADE DO V₂ E DO V₁₄

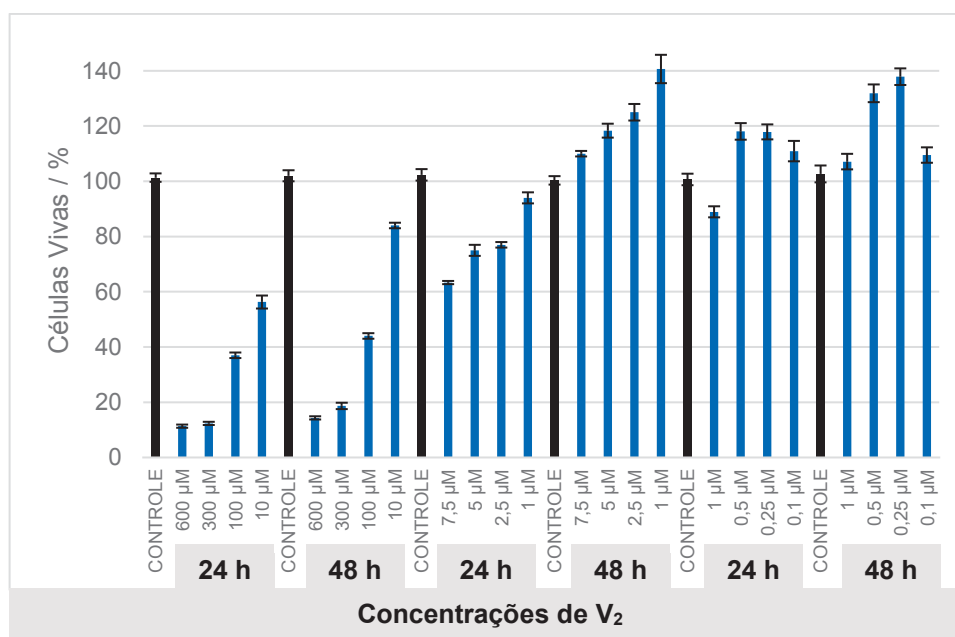


FIGURA 1A. Ensaio de MTT para o produto V₂ em 24 h e 48 h.

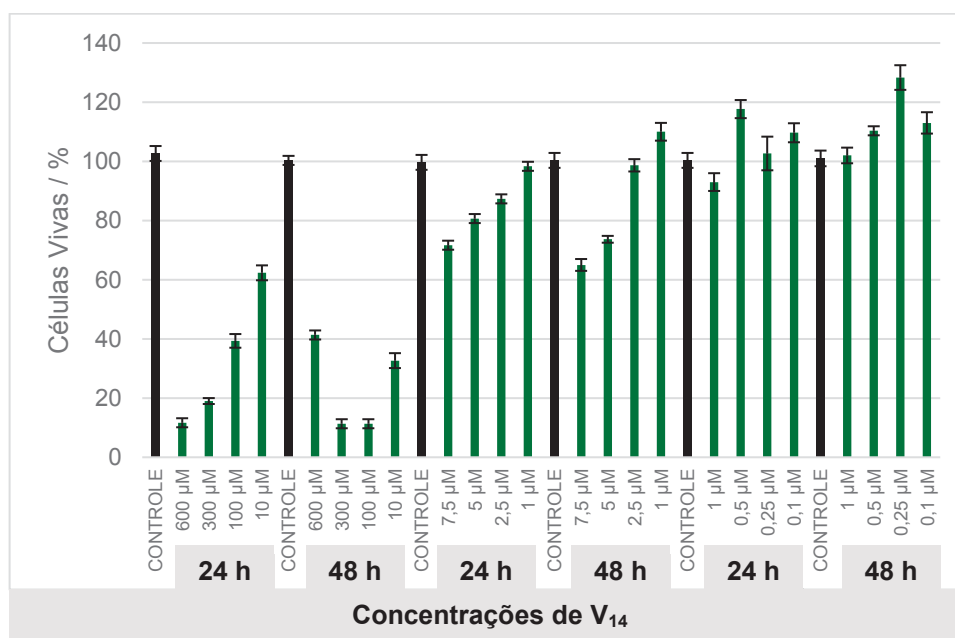


FIGURA 2A. Ensaio de MTT para o produto V₁₄ em 24 h e 48 h.

ANEXO 2 – TABELA CRISTALOGRÁFICA DO PRODUTO V₂

Dados cristalográficos completos para o produto V₂

Tabela-A1. Dados cristalográficos de refinamento para o produto 2(C₆H₁₆N), [C₆H₄O₁₆V₂]

Código	GBB1/27T
Fórmula elementar	2(C ₆ H ₁₆ N), C ₆ H ₄ O ₁₆ V ₂
Massa molar/ g mol ⁻¹	638,37
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclínico, P 21/n
Dimensões da célula unitária	a = 7,7183(14) Å α = 90 ° b = 18,529(3) Å β = 97,047(6) ° c = 9,6202(16) Å γ = 90 °
Volume	1365,4(4) Å ³
Z, densidade calculada	2, 1,553 mg/m ³
F(000)	664
Coeficiente de absorção	0,760 mm ⁻¹
Temperatura	300(2) K
Comprimento de onda	0,71073 Å
Cor e formato do cristal	Paralelepípedos azul esverdeados claro
Dimensões do cristal	0,207 x 0,109 x 0,073 mm
Suporte do cristal:	Em uma fibra de vidro, em óleo
No difratômetro:	
Faixa de coleta de dados (θ):	3,6 para 27,0 °
Índices limitantes	-9 ≤ h ≤ 9, -23 ≤ k ≤ 23, -12 ≤ l ≤ 12
Completeness para θ = 25,2 °	99,7%
Correção de absorção	Semi-empírica de equivalentes
Transmissão max. e min.	0,973 e 0,952
Reflexões coletadas (não incluindo ausências)	60240
No. de reflexões únicas	2973 [R(int) = 0,081]
No. de reflexões observadas (I > 2σ _I)	2391
Estrutura determinada por:	Métodos de fase intrínseca, no SHELXS
Refinamento:	Matriz integral mínimos quadrados em F ² , no SHELXL
Data / restrições / parâmetros	2973 / 0 / 244
Qualidade de ajuste no F ²	1,045
R (dados observados)	R ₁ = 0,032, wR ₂ = 0,064
R (total)	R ₁ = 0,048, wR ₂ = 0,067
Reflexões ponderadas:	
w=[σ ² (F _o ²)+(0.0284*P) ² +0.5915P] ⁻¹ onde P=(F _o ² +2F _c ²)/3	
Coeficiente de extinção	n/a
Maior diferença pico e buraco	0,28 e -0,29 e.Å ⁻³
Localização do pico de maior diferença	próximo ao átomo C3

Tabela-A2. Coordenadas atômicas ($\times 10^5$) e parâmetros de deslocamentos isotrópicos equivalentes ($\text{\AA}^2 \times 10^4$). U(eq) é definido como um terço do traço do tensor U_{ij} ortogonalizado. E.s.ds estão entre parênteses.

	x	y	z	U(eq)
V(1)	47540(4)	40422(2)	26444(3)	201(1)
O(1)	99066(17)	39264(9)	27856(16)	442(4)
O(2)	84174(18)	45055(8)	2328(15)	431(4)
O(3)	72199(15)	37997(7)	33303(13)	272(3)
O(4)	58235(16)	43254(7)	9645(12)	266(3)
O(5)	39946(17)	32570(7)	23156(14)	335(3)
O(1W)	25860(19)	46188(9)	19672(16)	308(3)
O(7)	41801(16)	41329(6)	46595(12)	250(3)
O(8)	42576(17)	48100(6)	65834(12)	266(3)
N(1)	24870(20)	35320(8)	74215(16)	284(3)
C(1)	83300(20)	39896(9)	25201(19)	255(4)
C(2)	74930(20)	43038(9)	10999(19)	247(4)
C(3)	45480(20)	46942(9)	53601(18)	211(4)
C(4)	54740(40)	30250(20)	80910(40)	723(9)
C(5)	37310(30)	29232(12)	72550(30)	428(5)
C(6)	11760(40)	30156(15)	94840(30)	497(6)
C(7)	21150(30)	36394(11)	89070(20)	323(4)
C(8)	-3670(40)	40800(20)	64420(30)	642(8)
C(9)	8640(30)	34588(13)	63860(20)	394(5)

* - U(iso) ($\text{\AA}^2 \times 10^4$)

Tabela-A3. Dimensões moleculares. Comprimentos de ligação em Ångstroms (Å), ângulos em graus(°). E.s.ds estão entre parênteses

V(1)-O(5)	1.5857(13)	C(3)-C(3)#1	1.539(3)
V(1)-O(4)	1.9739(12)	C(4)-C(5)	1.492(4)
V(1)-O(3)	1.9878(13)	C(4)-H(14)	0.95(3)
V(1)-O(1W)	2.0245(14)	C(4)-H(22)	0.95(4)
V(1)-O(7)	2.0477(12)	C(4)-H(23)	0.98(4)
V(1)-O(8)#1	2.3490(12)	C(5)-H(9)	0.97(2)
O(1)-C(1)	1.218(2)	C(5)-H(12)	0.97(3)
O(2)-C(2)	1.221(2)	C(6)-C(7)	1.506(3)
O(3)-C(1)	1.276(2)	C(6)-H(1)	0.97(3)
O(4)-C(2)	1.279(2)	C(6)-H(2)	0.98(3)
O(1W)-H(19)	0.77(3)	C(6)-H(10)	0.89(3)
O(1W)-H(21)	0.73(2)	C(7)-H(3)	0.93(2)
O(7)-C(3)	1.253(2)	C(7)-H(4)	0.99(2)
O(8)-C(3)	1.243(2)	C(8)-C(9)	1.497(4)
N(1)-C(5)	1.503(3)	C(8)-H(5)	0.93(3)
N(1)-C(7)	1.505(2)	C(8)-H(6)	1.00(3)
N(1)-C(9)	1.507(3)	C(8)-H(13)	0.97(3)
N(1)-H(8)	0.92(2)	C(9)-H(7)	0.95(2)
C(1)-C(2)	1.551(2)	C(9)-H(11)	0.93(3)
O(5)-V(1)-O(4)	105.19(6)	C(5)-C(4)-H(14)	107.2(19)
O(5)-V(1)-O(3)	100.04(6)	C(5)-C(4)-H(22)	112(2)
O(4)-V(1)-O(3)	81.51(5)	H(14)-C(4)-H(22)	111(3)
O(5)-V(1)-O(1W)	98.58(7)	C(5)-C(4)-H(23)	112(2)
O(4)-V(1)-O(1W)	90.48(6)	H(14)-C(4)-H(23)	108(3)
O(3)-V(1)-O(1W)	161.09(6)	H(22)-C(4)-H(23)	107(3)
O(5)-V(1)-O(7)	98.43(6)	C(4)-C(5)-N(1)	113.1(2)
O(4)-V(1)-O(7)	156.07(5)	C(4)-C(5)-H(9)	113.1(14)
O(3)-V(1)-O(7)	90.79(5)	N(1)-C(5)-H(9)	104.4(14)
O(6)-V(1)-O(7)	89.72(6)	C(4)-C(5)-H(12)	114.2(14)
O(5)-V(1)-O(8)#1	172.51(6)	N(1)-C(5)-H(12)	104.7(14)
O(4)-V(1)-O(8)#1	82.30(5)	H(9)-C(5)-H(12)	106(2)
O(3)-V(1)-O(8)#1	80.74(5)	C(7)-C(6)-H(1)	110.3(17)
O(1W)-V(1)-O(8)#1	81.23(6)	C(7)-C(6)-H(2)	111.3(16)
O(7)-V(1)-O(8)#1	74.09(4)	H(1)-C(6)-H(2)	110(2)
C(1)-O(3)-V(1)	114.96(11)	C(7)-C(6)-H(10)	107.4(17)
C(2)-O(4)-V(1)	115.17(11)	H(1)-C(6)-H(10)	109(2)
V(1)-O(1W)-H(19)	114.2(19)	H(2)-C(6)-H(10)	109(2)
V(1)-O(1W)-H(21)	127.6(18)	N(1)-C(7)-C(6)	113.89(17)
H(19)-O(1W)-H(21)	112(3)	N(1)-C(7)-H(3)	104.2(14)
C(3)-O(7)-V(1)	121.08(10)	C(6)-C(7)-H(3)	112.3(14)
C(3)-O(8)-V(1)#1	111.49(10)	N(1)-C(7)-H(4)	104.5(12)
C(5)-N(1)-C(7)	113.56(16)	C(6)-C(7)-H(4)	113.4(12)
C(5)-N(1)-C(9)	110.61(17)	H(3)-C(7)-H(4)	107.8(18)
C(7)-N(1)-C(9)	113.51(16)	C(9)-C(8)-H(5)	113(2)
C(5)-N(1)-H(8)	107.3(13)	C(9)-C(8)-H(6)	107.0(19)
C(7)-N(1)-H(8)	104.2(13)	H(5)-C(8)-H(6)	108(3)

C(9)-N(1)-H(8)	107.1(13)	C(9)-C(8)-H(13)	110.3(17)
O(1)-C(1)-O(3)	125.00(17)	H(5)-C(8)-H(13)	111(3)
O(1)-C(1)-C(2)	121.20(16)	H(6)-C(8)-H(13)	107(3)
O(3)-C(1)-C(2)	113.78(15)	C(8)-C(9)-N(1)	112.76(19)
O(2)-C(2)-O(4)	125.91(17)	C(8)-C(9)-H(7)	110.4(13)
O(2)-C(2)-C(1)	120.09(16)	N(1)-C(9)-H(7)	105.8(13)
O(4)-C(2)-C(1)	114.00(15)	C(8)-C(9)-H(11)	113.8(15)
O(8)-C(3)-O(7)	126.66(15)	N(1)-C(9)-H(11)	107.2(15)
O(8)-C(3)-C(3)#1	116.31(19)	H(7)-C(9)-H(11)	106.3(19)
O(7)-C(3)-C(3)#1	117.03(18)		

Transformações de simetria utilizadas para gerar átomos equivalentes:

#1 -x+1,-y+1,-z+1

Tabela-A4. Parâmetros de deslocamento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^4$) para a expressão:
 $\exp [-2\pi^2(h^2a^2U_{11} + \dots + 2hka^*b^*U_{12})]$ E.s.ds estão entre parênteses.

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
V(1)	184(2)	226(2)	195.3(14)	0.7(12)	33.8(10)	-11.4(12)
O(1)	196(7)	610(10)	521(9)	208(8)	43(6)	0(7)
O(2)	342(8)	551(9)	431(8)	226(7)	173(7)	45(7)
O(3)	203(6)	363(7)	250(6)	81(5)	27(5)	6(5)
O(4)	223(7)	379(7)	201(6)	30(5)	42(5)	30(5)
O(5)	328(8)	278(7)	393(8)	-43(6)	12(6)	-44(6)
O(1W)	200(7)	387(8)	345(8)	143(7)	65(6)	27(6)
O(7)	314(7)	221(6)	228(6)	-1(5)	86(5)	-81(5)
O(8)	360(7)	257(6)	200(6)	0(5)	110(5)	-82(5)
N(1)	355(9)	223(8)	289(8)	-7(6)	96(7)	-70(7)
C(1)	226(9)	229(9)	312(9)	26(8)	37(7)	-7(7)
C(2)	267(10)	223(8)	263(9)	13(7)	78(8)	9(7)
C(3)	184(8)	227(9)	227(8)	39(7)	45(7)	-11(7)
C(4)	594(19)	630(20)	930(30)	-31(19)	41(18)	231(17)
C(5)	561(16)	290(11)	466(14)	-23(10)	191(12)	37(10)
C(6)	667(18)	544(16)	305(12)	1(11)	157(12)	-191(14)
C(7)	368(12)	344(11)	257(10)	-59(8)	42(9)	-72(9)
C(8)	552(17)	820(20)	504(16)	-75(16)	-127(14)	148(16)
C(9)	483(13)	445(13)	253(10)	-47(9)	39(9)	139(11)

Tabela-A5. Coordenadas de hidrogênio ($\times 10^4$) e parâmetros de deslocamento isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). Todos os átomos de hidrogênio foram localizados em mapas diferenciais e refinados com restrições de distância.

	x	y	z	U(iso)
H(1)	1880(40)	2581(16)	9500(30)	68(9)
H(2)	40(40)	2932(15)	8940(30)	70(9)
H(3)	3200(30)	3719(12)	9410(20)	40(6)
H(4)	1460(30)	4097(11)	8890(20)	35(6)
H(5)	-780(40)	4126(17)	7310(40)	89(11)
H(6)	300(40)	4527(19)	6280(30)	93(12)
H(7)	1260(30)	3431(11)	5490(20)	35(6)
H(8)	3030(30)	3953(12)	7210(20)	36(6)
H(9)	3790(30)	2899(12)	6260(30)	51(7)
H(10)	1020(30)	3127(14)	10360(30)	60(8)
H(11)	370(30)	3010(14)	6540(30)	54(7)
H(12)	3120(30)	2492(14)	7500(20)	52(7)
H(13)	-1320(40)	4043(15)	5690(30)	76(9)
H(14)	6200(40)	2642(18)	7860(30)	82(10)
H(19)	1720(40)	4435(14)	2100(30)	56(8)
H(21)	2460(30)	4866(13)	1370(30)	37(7)
H(22)	5970(50)	3480(20)	7910(40)	102(13)
H(23)	5410(50)	3010(20)	9100(40)	118(15)

Tabela-A6. Ângulos de torção em graus (°). E.s.ds estão entre parênteses

V(1)-O(3)-C(1)-O(1)	175.71(16)
V(1)-O(3)-C(1)-C(2)	-5.66(18)
V(1)-O(4)-C(2)-O(2)	-174.36(16)
V(1)-O(4)-C(2)-C(1)	5.42(19)
O(1)-C(1)-C(2)-O(2)	-1.3(3)
O(3)-C(1)-C(2)-O(2)	179.99(17)
O(1)-C(1)-C(2)-O(4)	178.88(17)
O(3)-C(1)-C(2)-O(4)	0.2(2)
V(1)#1-O(8)-C(3)-O(7)	179.80(14)
V(1)#1-O(8)-C(3)-C(3)#1	-0.2(2)
V(1)-O(7)-C(3)-O(8)	179.72(13)
V(1)-O(7)-C(3)-C(3)#1	-0.2(2)
C(7)-N(1)-C(5)-C(4)	-60.0(3)
C(9)-N(1)-C(5)-C(4)	171.0(2)
C(5)-N(1)-C(7)-C(6)	-64.9(3)
C(9)-N(1)-C(7)-C(6)	62.6(3)
C(5)-N(1)-C(9)-C(8)	-176.1(2)
C(7)-N(1)-C(9)-C(8)	54.9(3)

Transformações de simetria utilizadas para gerar átomos equivalentes:

#1 -x+1,-y+1,-z+1

Tabela-A7. Ligações de hidrogênio em Ångstroms (Å) e graus (°)

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(1)-H(8)...O(8)	0.92(2)	1.98(2)	2.897(2)	174.4(19)
C(7)-H(3)...O(4)#2	0.93(2)	2.62(2)	3.513(2)	162.2(18)
C(5)-H(12)...O(3)#3	0.97(3)	2.64(3)	3.594(3)	166.0(19)
C(8)-H(13)...O(3)#4	0.97(3)	2.45(3)	3.366(3)	158(2)
O(1W)-H(19)...O(1)#4	0.77(3)	1.87(3)	2.635(2)	168(3)
O(1W)-H(21)...O(2)#5	0.73(2)	1.98(3)	2.704(2)	168(2)

Transformações de simetria utilizadas para gerar átomos equivalentes:

- #1 -x+1,-y+1,-z+1
- #2 x,y,z+1
- #3 x-1/2,-y+1/2,z+1/2
- #4 x-1,y,z
- #5 -x+1,-y+1,-z

ANEXO 3 – TABELA CRISTALOGRÁFICA DO PRODUTO V₁₄

Dados cristalográficos completos para o produto V₁₄

Tabela-A1. Dados cristalográficos de refinamento para o produto 4(C₆H₁₆N), [C₁₄H₂₄O₄₀V₁₄]

Código	GBB1/70A
Fórmula elementar	4(C ₆ H ₁₆ N), [C ₁₄ H ₂₄ O ₄₀ V ₁₄]
Massa molar/ g mol ⁻¹	1954,28
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclínico, P 21/n
Dimensões da célula unitária	a = 14,4089(14) Å α = 90 ° b = 19,1584(17) Å β = 94,476(3) ° c = 25,578(2) Å γ = 90 °
Volume	7039,3(11) Å ³
Z, densidade calculada	4, 1,844 mg/m ³
F(000)	3944
Coeficiente de absorção	1,856 mm ⁻¹
Temperatura	100(2) K
Comprimento de onda	0,71073 Å
Cor e formato do cristal	Paralelepípedos verde escuros
Dimensões do cristal	0,172 x 0,225 x 0,377 mm
Suporte do cristal:	Em uma fibra de vidro, em óleo
No difratômetro:	
Faixa de coleta de dados (θ):	2,890 para 27,298 °
Índices limitantes	-18 ≤ h ≤ 18, -24 ≤ k ≤ 24, -32 ≤ l ≤ 32
Completeness para θ = 25,2 °	99,8%
Correção de absorção	Semi-empírica de equivalentes
Transmissão max. e min.	0,973 e 0,952
Reflexões coletadas (não incluindo ausências)	157602
No. de reflexões únicas	15780 [R(int) = 0,077]
No. de reflexões observadas (I > 2σ _I)	11361
Estrutura determinada por:	Métodos de fase intrínseca, no SHELXS
Refinamento:	Matriz integral mínimos quadrados em F ² , no SHELXL
Data / restrições / parâmetros	15780 / 0 / 878
Qualidade de ajuste no F ²	1,131
R (dados observados)	R ₁ = 0,117, wR ₂ = 0,238
R (total)	R ₁ = 0,159, wR ₂ = 0,264
Reflexões ponderadas:	
w=[σ ² (Fo ²)+192.3853*P] ⁻¹ onde P=(Fo ² +2Fc ²)/3	
Coeficiente de extinção	n/a
Maior diferença pico e buraco	2,12 e -1,28 e.Å ⁻³
Localização do pico de maior diferença	V6

Tabela-A2. Coordenadas atômicas ($\times 10^5$) e parâmetros de deslocamentos isotrópicos equivalentes ($\text{\AA}^2 \times 10^4$). U(eq) é definido como um terço do traço do tensor U_{ij} ortogonalizado. E.s.ds estão entre parênteses.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	53460(70)	40600(50)	25080(40)	300(20)
C(2)	51930(70)	48470(50)	24860(40)	290(20)
C(3)	90180(120)	54860(80)	36820(60)	770(50)
C(4)	84200(100)	52690(60)	32010(70)	620(40)
C(5)	89090(90)	54180(60)	27020(50)	500(30)
C(6)	83360(90)	52980(60)	21950(60)	520(30)
C(7)	89100(120)	54870(80)	17480(60)	760(50)
C(8)	73910(120)	56790(70)	22290(80)	790(50)
C(9)	14000(200)	46580(160)	13250(80)	1790(160)
C(10)	20500(140)	46080(90)	18350(80)	930(70)
C(11)	14610(90)	46380(80)	22900(60)	570(30)
C(12)	20130(80)	46580(80)	28130(70)	670(50)
C(13)	13700(120)	47090(100)	32440(70)	890(60)
C(14)	28000(200)	52690(160)	27280(110)	1570(110)
C(15)	35400(200)	29100(140)	-2050(90)	1530(130)
C(16)	36400(200)	36800(140)	-3000(100)	1410(110)
C(17)	34100(200)	51740(180)	1040(90)	1660(160)
C(18)	28000(300)	47580(170)	-2720(120)	2100(200)
C(19)	10900(400)	42300(300)	-2290(180)	4000(600)
C(20)	16300(400)	38020(170)	-3940(120)	2800(300)
C(21)	-3890(160)	18740(90)	24550(120)	1390(130)
C(22)	-1800(300)	18060(120)	29300(130)	2500(300)
C(23)	2570(160)	31070(140)	40060(100)	1310(90)
C(24)	-1240(120)	25000(100)	36830(110)	1110(90)
C(25)	14400(180)	15220(160)	37180(180)	2400(200)
C(26)	13560(140)	21170(160)	34070(130)	1450(110)
C(27)	34000(300)	20700(200)	47380(110)	2400(300)
C(28)	32400(200)	21810(180)	52500(130)	1780(160)
C(29)	27300(300)	35880(160)	55310(120)	1950(180)
C(30)	38400(800)	35200(200)	52450(140)	7100(1100)
C(31)	50300(300)	20960(170)	60320(150)	2000(160)
C(32)	43630(190)	26350(160)	59180(100)	1390(110)
C(33)	63270(180)	48190(160)	51540(80)	1320(100)
C(34)	71370(160)	47660(140)	55010(140)	1610(150)
C(35)	69300(200)	33940(150)	60690(140)	1830(170)
C(36)	72400(300)	35240(170)	54540(160)	2300(300)
C(37)	90100(500)	37200(300)	53470(130)	4000(500)
C(38)	88400(300)	44000(300)	54930(150)	4000(500)
N(1)	27340(140)	40810(100)	-1540(80)	1110(60)
N(2)	4150(120)	23030(70)	32400(60)	860(50)
N(3)	38300(200)	27190(130)	54480(120)	2170(170)
N(4)	77500(200)	41730(140)	53240(80)	1660(110)
O(1)	95070(50)	35960(40)	27140(30)	380(18)
O(2)	82520(50)	45240(40)	32130(30)	440(20)
O(3)	81640(60)	45380(40)	21470(30)	470(20)

O(4)	80910(80)	41760(60)	42330(40)	780(30)
O(5)	82110(70)	41140(50)	11200(40)	650(30)
O(6)	77490(50)	33380(40)	31850(30)	358(17)
O(7)	77500(50)	33160(40)	21080(30)	353(17)
O(8)	66080(60)	46440(40)	36540(30)	435(19)
O(9)	67540(60)	32680(40)	38810(30)	418(19)
O(10)	74840(60)	20070(40)	35320(40)	530(20)
O(11)	66700(50)	24550(40)	26090(30)	381(18)
O(12)	75350(60)	19550(40)	17860(40)	560(20)
O(13)	68150(60)	31870(40)	13190(30)	419(19)
O(14)	66100(50)	45700(40)	14490(30)	387(17)
O(15)	51470(50)	51670(40)	29060(30)	343(16)
O(16)	51150(60)	54320(50)	39430(30)	530(20)
O(17)	53600(50)	40130(50)	41660(30)	440(20)
O(18)	55690(80)	27670(60)	46240(30)	740(30)
O(19)	56550(50)	24250(40)	34890(30)	415(19)
O(20)	57040(50)	23580(40)	16400(30)	388(18)
O(21)	56730(70)	26020(60)	4870(40)	710(30)
O(22)	53920(50)	38750(50)	8550(30)	450(20)
O(23)	51360(60)	53100(50)	10050(30)	550(20)
O(24)	51200(50)	51320(40)	20400(30)	385(18)
O(25)	54030(50)	37660(40)	20740(30)	340(16)
O(26)	54070(60)	37960(40)	29570(30)	373(17)
O(27)	39560(60)	43820(40)	35510(30)	460(20)
O(28)	42870(60)	30110(40)	37540(30)	419(19)
O(29)	40240(60)	16470(50)	33650(40)	620(30)
O(30)	47220(50)	22690(40)	25190(30)	394(18)
O(31)	41010(60)	15650(40)	16540(40)	540(20)
O(32)	43260(50)	28980(40)	12040(30)	422(19)
O(33)	39580(50)	42830(40)	13060(30)	470(20)
O(34)	33390(50)	28880(40)	29680(30)	345(16)
O(35)	33680(50)	28420(40)	19040(30)	363(17)
O(36)	26220(70)	36200(50)	39320(30)	600(30)
O(37)	26430(60)	34730(50)	8350(30)	560(20)
O(38)	24970(60)	39720(50)	28850(30)	540(20)
O(39)	24990(70)	39110(50)	18360(40)	630(30)
V(1)	84350(12)	38218(8)	26708(8)	319(4)
V(2)	74733(14)	40615(10)	36918(8)	391(5)
V(3)	74978(14)	40169(10)	15626(8)	379(4)
V(4)	68749(14)	26270(9)	32920(8)	392(5)
V(5)	69117(13)	25913(9)	19325(8)	373(4)
V(6)	55136(16)	31457(12)	40587(8)	481(6)
V(7)	52424(14)	47251(10)	36216(7)	375(4)
V(8)	55796(15)	30293(12)	10178(8)	452(5)
V(9)	52460(14)	46249(11)	13561(7)	380(4)
V(10)	44112(14)	23750(10)	31802(8)	411(5)
V(11)	44594(13)	23236(10)	18300(8)	383(5)
V(12)	33270(14)	36486(11)	34812(8)	415(5)
V(13)	33478(14)	35392(11)	13501(7)	401(5)
V(14)	25203(13)	32145(10)	23826(8)	345(4)

Tabela-A3. Dimensões moleculares. Comprimentos de ligação em Ångstroms (Å), ângulos em graus (°). E.s.ds estão entre parênteses

C(1)-O(26)	1.251(12)	O(11)-V(5)	1.810(9)
C(1)-O(25)	1.252(11)	O(12)-V(5)	1.576(8)
C(1)-C(2)	1.525(13)	O(13)-V(8)	1.907(8)
C(2)-O(15)	1.244(12)	O(13)-V(5)	1.938(8)
C(2)-O(24)	1.263(12)	O(13)-V(3)	1.946(8)
C(3)-C(4)	1.50(2)	O(14)-V(3)	1.669(7)
C(4)-O(2)	1.449(13)	O(14)-V(9)	1.964(8)
C(4)-C(5)	1.53(2)	O(15)-V(7)	2.011(8)
C(5)-C(6)	1.499(17)	O(16)-V(7)	1.602(9)
C(6)-O(3)	1.482(13)	O(17)-V(6)	1.702(9)
C(6)-C(7)	1.50(2)	O(17)-V(7)	1.947(8)
C(6)-C(8)	1.55(2)	O(18)-V(6)	1.614(8)
C(9)-C(10)	1.55(3)	O(19)-V(10)	1.903(8)
C(10)-O(39)	1.484(16)	O(19)-V(4)	1.906(8)
C(10)-C(11)	1.49(2)	O(19)-V(6)	2.029(9)
C(11)-C(12)	1.50(2)	O(20)-V(5)	1.894(7)
C(12)-O(38)	1.493(16)	O(20)-V(11)	1.895(8)
C(12)-C(13)	1.50(2)	O(20)-V(8)	2.043(9)
C(12)-C(14)	1.66(3)	O(21)-V(8)	1.601(9)
C(15)-C(16)	1.50(3)	O(22)-V(8)	1.690(9)
C(16)-N(1)	1.59(3)	O(22)-V(9)	1.947(8)
C(17)-C(18)	1.49(5)	O(23)-V(9)	1.592(9)
C(18)-N(1)	1.34(3)	O(24)-V(9)	2.021(8)
C(19)-C(20)	1.22(6)	O(25)-V(9)	2.462(7)
C(20)-N(1)	1.74(4)	O(27)-V(12)	1.675(8)
C(21)-C(22)	1.24(3)	O(27)-V(7)	1.961(8)
C(22)-N(2)	1.47(3)	O(28)-V(6)	1.893(8)
C(23)-C(24)	1.50(3)	O(28)-V(10)	1.926(8)
C(24)-N(2)	1.47(3)	O(28)-V(12)	1.934(9)
C(25)-C(26)	1.39(3)	O(29)-V(10)	1.587(8)
C(26)-N(2)	1.43(2)	O(30)-V(11)	1.777(8)
C(27)-C(28)	1.36(4)	O(30)-V(10)	1.794(9)
C(28)-N(3)	1.41(3)	O(31)-V(11)	1.595(8)
C(29)-C(30)	1.82(11)	O(32)-V(8)	1.920(8)
C(30)-N(3)	1.63(6)	O(32)-V(13)	1.928(8)
C(31)-C(32)	1.42(3)	O(32)-V(11)	1.940(9)
C(32)-N(3)	1.38(3)	O(33)-V(13)	1.683(9)
C(33)-C(34)	1.41(3)	O(33)-V(9)	1.963(8)
C(34)-N(4)	1.53(3)	O(34)-V(10)	1.875(8)
C(35)-C(36)	1.69(5)	O(34)-V(14)	1.937(7)
C(36)-N(4)	1.50(3)	O(34)-V(12)	1.962(8)
C(37)-C(38)	1.38(7)	O(35)-V(11)	1.883(7)
C(38)-N(4)	1.64(5)	O(35)-V(14)	1.932(8)
O(1)-V(1)	1.600(7)	O(35)-V(13)	1.945(8)
O(2)-V(2)	1.939(8)	O(36)-V(12)	1.597(8)
O(2)-V(1)	1.965(8)	O(37)-V(13)	1.604(8)
O(3)-V(1)	1.935(8)	O(38)-V(14)	1.940(8)

O(3)-V(3)	1.982(8)
O(4)-V(2)	1.602(9)
O(5)-V(3)	1.598(9)
O(6)-V(4)	1.889(7)
O(6)-V(1)	1.941(8)
O(6)-V(2)	1.961(8)
O(7)-V(5)	1.872(7)
O(7)-V(1)	1.939(7)
O(7)-V(3)	1.950(8)
O(8)-V(2)	1.670(8)
O(8)-V(7)	1.970(8)
O(9)-V(6)	1.893(9)
O(9)-V(2)	1.922(8)
O(9)-V(4)	1.962(8)
O(10)-V(4)	1.572(8)
O(11)-V(4)	1.780(8)

O(38)-V(12)	1.963(9)
O(39)-V(14)	1.930(9)
O(39)-V(13)	1.946(9)
O(40)-V(14)	1.588(8)
V(1)-V(3)	3.066(3)
V(1)-V(2)	3.085(3)
V(2)-V(4)	3.034(3)
V(3)-V(5)	3.032(3)
V(4)-V(6)	3.047(3)
V(5)-V(8)	3.027(3)
V(6)-V(10)	3.033(3)
V(8)-V(11)	3.045(3)
V(10)-V(12)	3.029(3)
V(11)-V(13)	3.031(3)
V(12)-V(14)	3.071(3)
V(13)-V(14)	3.045(3)

O(26)-C(1)-O(25)	128.9(10)
O(26)-C(1)-C(2)	115.6(9)
O(25)-C(1)-C(2)	115.6(9)
O(15)-C(2)-O(24)	124.2(9)
O(15)-C(2)-C(1)	118.3(9)
O(24)-C(2)-C(1)	117.5(9)
O(2)-C(4)-C(3)	109.9(12)
O(2)-C(4)-C(5)	106.8(10)
C(3)-C(4)-C(5)	111.0(11)
C(6)-C(5)-C(4)	115.8(11)
O(3)-C(6)-C(5)	107.4(9)
O(3)-C(6)-C(7)	105.9(12)
C(5)-C(6)-C(7)	108.8(11)
O(3)-C(6)-C(8)	108.9(10)
C(5)-C(6)-C(8)	107.7(13)
C(7)-C(6)-C(8)	117.8(12)
O(39)-C(10)-C(11)	107.8(12)
O(39)-C(10)-C(9)	107.1(17)
C(11)-C(10)-C(9)	108.0(16)
C(10)-C(11)-C(12)	113.7(13)
O(38)-C(12)-C(13)	106.0(14)
O(38)-C(12)-C(11)	107.3(10)
C(13)-C(12)-C(11)	110.1(11)
O(38)-C(12)-C(14)	108.5(13)
C(13)-C(12)-C(14)	121.4(16)
C(11)-C(12)-C(14)	102.9(16)
C(15)-C(16)-N(1)	110(2)
N(1)-C(18)-C(17)	115(3)
C(19)-C(20)-N(1)	105(4)
C(21)-C(22)-N(2)	123(2)
N(2)-C(24)-C(23)	115.4(17)
C(25)-C(26)-N(2)	114(2)
C(27)-C(28)-N(3)	109(3)

O(12)-V(5)-O(20)	104.2(4)
O(11)-V(5)-O(20)	96.0(3)
O(7)-V(5)-O(20)	145.7(3)
O(12)-V(5)-O(13)	105.6(5)
O(11)-V(5)-O(13)	148.5(3)
O(7)-V(5)-O(13)	76.2(3)
O(20)-V(5)-O(13)	79.2(4)
O(12)-V(5)-V(8)	111.7(4)
O(11)-V(5)-V(8)	128.4(2)
O(7)-V(5)-V(8)	109.8(2)
O(20)-V(5)-V(8)	41.6(3)
O(13)-V(5)-V(8)	37.7(2)
O(12)-V(5)-V(3)	116.4(4)
O(11)-V(5)-V(3)	120.5(2)
O(7)-V(5)-V(3)	38.4(2)
O(20)-V(5)-V(3)	111.1(3)
O(13)-V(5)-V(3)	38.8(2)
V(8)-V(5)-V(3)	71.60(7)
O(18)-V(6)-O(17)	107.0(5)
O(18)-V(6)-O(9)	106.9(5)
O(17)-V(6)-O(9)	93.1(4)
O(18)-V(6)-O(28)	106.7(4)
O(17)-V(6)-O(28)	94.0(4)
O(9)-V(6)-O(28)	141.8(3)
O(18)-V(6)-O(19)	109.7(5)
O(17)-V(6)-O(19)	143.3(3)
O(9)-V(6)-O(19)	76.2(3)
O(28)-V(6)-O(19)	75.8(3)
O(18)-V(6)-V(10)	115.6(4)
O(17)-V(6)-V(10)	121.9(3)
O(9)-V(6)-V(10)	109.4(2)
O(28)-V(6)-V(10)	37.8(3)
O(19)-V(6)-V(10)	38.1(2)

N(3)-C(30)-C(29)	85(5)	O(18)-V(6)-V(4)	116.2(5)
N(3)-C(32)-C(31)	125(3)	O(17)-V(6)-V(4)	121.4(3)
C(33)-C(34)-N(4)	110(2)	O(9)-V(6)-V(4)	38.6(2)
N(4)-C(36)-C(35)	120(3)	O(28)-V(6)-V(4)	108.5(3)
C(37)-C(38)-N(4)	83(5)	O(19)-V(6)-V(4)	37.8(2)
C(18)-N(1)-C(16)	110(2)	V(10)-V(6)-V(4)	71.97(7)
C(18)-N(1)-C(20)	107(3)	O(16)-V(7)-O(17)	103.4(4)
C(16)-N(1)-C(20)	121(3)	O(16)-V(7)-O(27)	100.7(4)
C(26)-N(2)-C(22)	120(3)	O(17)-V(7)-O(27)	82.0(3)
C(26)-N(2)-C(24)	112.2(18)	O(16)-V(7)-O(8)	101.5(4)
C(22)-N(2)-C(24)	105(2)	O(17)-V(7)-O(8)	83.3(3)
C(32)-N(3)-C(28)	120(3)	O(27)-V(7)-O(8)	155.7(4)
C(32)-N(3)-C(30)	112(3)	O(16)-V(7)-O(15)	96.2(4)
C(28)-N(3)-C(30)	127(3)	O(17)-V(7)-O(15)	160.3(3)
C(36)-N(4)-C(34)	104(3)	O(27)-V(7)-O(15)	93.5(3)
C(36)-N(4)-C(38)	129(3)	O(8)-V(7)-O(15)	93.9(3)
C(34)-N(4)-C(38)	107(2)	O(21)-V(8)-O(22)	107.7(5)
C(4)-O(2)-V(2)	124.7(8)	O(21)-V(8)-O(13)	106.6(4)
C(4)-O(2)-V(1)	128.9(9)	O(22)-V(8)-O(13)	94.2(4)
V(2)-O(2)-V(1)	104.4(3)	O(21)-V(8)-O(32)	106.6(4)
C(6)-O(3)-V(1)	128.1(7)	O(22)-V(8)-O(32)	92.9(4)
C(6)-O(3)-V(3)	128.7(7)	O(13)-V(8)-O(32)	141.9(3)
V(1)-O(3)-V(3)	103.0(3)	O(21)-V(8)-O(20)	109.3(5)
V(4)-O(6)-V(1)	145.4(4)	O(22)-V(8)-O(20)	143.0(3)
V(4)-O(6)-V(2)	104.0(4)	O(13)-V(8)-O(20)	76.3(3)
V(1)-O(6)-V(2)	104.5(3)	O(32)-V(8)-O(20)	75.6(3)
V(5)-O(7)-V(1)	146.1(5)	O(21)-V(8)-V(5)	115.1(4)
V(5)-O(7)-V(3)	105.0(3)	O(22)-V(8)-V(5)	122.4(3)
V(1)-O(7)-V(3)	104.0(3)	O(13)-V(8)-V(5)	38.4(3)
V(2)-O(8)-V(7)	142.6(5)	O(32)-V(8)-V(5)	108.9(3)
V(6)-O(9)-V(2)	134.1(5)	O(20)-V(8)-V(5)	38.0(2)
V(6)-O(9)-V(4)	104.4(3)	O(21)-V(8)-V(11)	115.8(4)
V(2)-O(9)-V(4)	102.7(4)	O(22)-V(8)-V(11)	120.7(3)
V(4)-O(11)-V(5)	151.9(4)	O(13)-V(8)-V(11)	108.8(3)
V(8)-O(13)-V(5)	103.8(4)	O(32)-V(8)-V(11)	38.1(2)
V(8)-O(13)-V(3)	133.7(4)	O(20)-V(8)-V(11)	37.6(2)
V(5)-O(13)-V(3)	102.6(3)	V(5)-V(8)-V(11)	71.79(7)
V(3)-O(14)-V(9)	143.3(5)	O(23)-V(9)-O(22)	104.3(4)
C(2)-O(15)-V(7)	125.0(7)	O(23)-V(9)-O(33)	100.8(4)
V(6)-O(17)-V(7)	125.0(4)	O(22)-V(9)-O(33)	82.0(4)
V(10)-O(19)-V(4)	139.3(4)	O(23)-V(9)-O(14)	99.6(4)
V(10)-O(19)-V(6)	100.8(4)	O(22)-V(9)-O(14)	83.2(3)
V(4)-O(19)-V(6)	101.4(3)	O(33)-V(9)-O(14)	157.3(3)
V(5)-O(20)-V(11)	139.9(4)	O(23)-V(9)-O(24)	94.6(4)
V(5)-O(20)-V(8)	100.4(4)	O(22)-V(9)-O(24)	161.1(3)
V(11)-O(20)-V(8)	101.2(3)	O(33)-V(9)-O(24)	93.9(3)
V(8)-O(22)-V(9)	124.6(4)	O(14)-V(9)-O(24)	94.5(3)
C(2)-O(24)-V(9)	124.6(6)	O(23)-V(9)-O(25)	166.2(4)
C(1)-O(25)-V(9)	110.6(6)	O(22)-V(9)-O(25)	89.4(3)
V(12)-O(27)-V(7)	142.3(5)	O(33)-V(9)-O(25)	81.8(3)
V(6)-O(28)-V(10)	105.1(4)	O(14)-V(9)-O(25)	80.9(3)

V(6)-O(28)-V(12)	132.9(4)	O(24)-V(9)-O(25)	71.7(3)
V(10)-O(28)-V(12)	103.4(3)	O(29)-V(10)-O(30)	107.5(5)
V(11)-O(30)-V(10)	151.5(5)	O(29)-V(10)-O(34)	104.3(4)
V(8)-O(32)-V(13)	132.9(5)	O(30)-V(10)-O(34)	92.7(3)
V(8)-O(32)-V(11)	104.2(4)	O(29)-V(10)-O(19)	105.2(4)
V(13)-O(32)-V(11)	103.2(4)	O(30)-V(10)-O(19)	95.8(4)
V(13)-O(33)-V(9)	140.7(5)	O(34)-V(10)-O(19)	145.2(3)
V(10)-O(34)-V(14)	146.2(4)	O(29)-V(10)-O(28)	105.9(5)
V(10)-O(34)-V(12)	104.3(3)	O(30)-V(10)-O(28)	146.5(3)
V(14)-O(34)-V(12)	103.9(4)	O(34)-V(10)-O(28)	76.4(3)
V(11)-O(35)-V(14)	146.4(4)	O(19)-V(10)-O(28)	78.0(4)
V(11)-O(35)-V(13)	104.7(4)	O(29)-V(10)-V(12)	115.6(4)
V(14)-O(35)-V(13)	103.5(3)	O(30)-V(10)-V(12)	120.2(2)
C(12)-O(38)-V(14)	127.5(8)	O(34)-V(10)-V(12)	38.9(2)
C(12)-O(38)-V(12)	128.6(8)	O(19)-V(10)-V(12)	110.0(3)
V(14)-O(38)-V(12)	103.8(4)	O(28)-V(10)-V(12)	38.4(2)
C(10)-O(39)-V(14)	127.3(9)	O(29)-V(10)-V(6)	112.5(4)
C(10)-O(39)-V(13)	128.5(9)	O(30)-V(10)-V(6)	126.8(2)
V(14)-O(39)-V(13)	103.6(4)	O(34)-V(10)-V(6)	109.3(2)
O(1)-V(1)-O(3)	112.4(4)	O(19)-V(10)-V(6)	41.1(3)
O(1)-V(1)-O(7)	110.4(4)	O(28)-V(10)-V(6)	37.1(2)
O(3)-V(1)-O(7)	77.1(3)	V(12)-V(10)-V(6)	70.74(8)
O(1)-V(1)-O(6)	111.4(4)	O(31)-V(11)-O(30)	105.4(4)
O(3)-V(1)-O(6)	136.1(4)	O(31)-V(11)-O(35)	104.8(4)
O(7)-V(1)-O(6)	90.4(3)	O(30)-V(11)-O(35)	92.7(3)
O(1)-V(1)-O(2)	108.5(4)	O(31)-V(11)-O(20)	104.5(4)
O(3)-V(1)-O(2)	88.4(4)	O(30)-V(11)-O(20)	97.1(4)
O(7)-V(1)-O(2)	141.0(3)	O(35)-V(11)-O(20)	145.3(4)
O(6)-V(1)-O(2)	75.3(3)	O(31)-V(11)-O(32)	106.0(4)
O(1)-V(1)-V(3)	116.8(3)	O(30)-V(11)-O(32)	148.4(3)
O(3)-V(1)-V(3)	39.0(2)	O(35)-V(11)-O(32)	75.7(3)
O(7)-V(1)-V(3)	38.1(2)	O(20)-V(11)-O(32)	78.7(4)
O(6)-V(1)-V(3)	118.3(2)	O(31)-V(11)-V(13)	115.9(3)
O(2)-V(1)-V(3)	119.7(3)	O(30)-V(11)-V(13)	120.8(3)
O(1)-V(1)-V(2)	118.5(3)	O(35)-V(11)-V(13)	38.3(2)
O(3)-V(1)-V(2)	113.6(3)	O(20)-V(11)-V(13)	110.5(3)
O(7)-V(1)-V(2)	117.8(2)	O(32)-V(11)-V(13)	38.3(2)
O(6)-V(1)-V(2)	38.0(2)	O(31)-V(11)-V(8)	112.9(4)
O(2)-V(1)-V(2)	37.5(2)	O(30)-V(11)-V(8)	128.3(3)
V(3)-V(1)-V(2)	124.75(8)	O(35)-V(11)-V(8)	109.0(3)
O(4)-V(2)-O(8)	108.7(6)	O(20)-V(11)-V(8)	41.2(3)
O(4)-V(2)-O(9)	99.5(5)	O(32)-V(11)-V(8)	37.7(2)
O(8)-V(2)-O(9)	97.4(4)	V(13)-V(11)-V(8)	70.98(7)
O(4)-V(2)-O(2)	100.0(5)	O(36)-V(12)-O(27)	108.8(5)
O(8)-V(2)-O(2)	97.1(4)	O(36)-V(12)-O(28)	101.3(5)
O(9)-V(2)-O(2)	150.5(4)	O(27)-V(12)-O(28)	97.2(4)
O(4)-V(2)-O(6)	122.8(5)	O(36)-V(12)-O(34)	119.8(4)
O(8)-V(2)-O(6)	128.5(4)	O(27)-V(12)-O(34)	131.4(4)
O(9)-V(2)-O(6)	75.4(3)	O(28)-V(12)-O(34)	74.2(3)
O(2)-V(2)-O(6)	75.4(3)	O(36)-V(12)-O(38)	100.9(5)
O(4)-V(2)-V(4)	122.7(4)	O(27)-V(12)-O(38)	96.3(4)

O(8)-V(2)-V(4)	113.2(3)	O(28)-V(12)-O(38)	148.7(3)
O(9)-V(2)-V(4)	39.1(3)	O(34)-V(12)-O(38)	75.6(3)
O(2)-V(2)-V(4)	111.4(2)	O(36)-V(12)-V(10)	121.7(4)
O(6)-V(2)-V(4)	37.2(2)	O(27)-V(12)-V(10)	114.7(3)
O(4)-V(2)-V(1)	119.8(5)	O(28)-V(12)-V(10)	38.2(2)
O(8)-V(2)-V(1)	115.6(3)	O(34)-V(12)-V(10)	36.9(2)
O(9)-V(2)-V(1)	112.4(3)	O(38)-V(12)-V(10)	110.6(2)
O(2)-V(2)-V(1)	38.1(2)	O(36)-V(12)-V(14)	115.8(4)
O(6)-V(2)-V(1)	37.5(2)	O(27)-V(12)-V(14)	119.2(3)
V(4)-V(2)-V(1)	73.41(7)	O(28)-V(12)-V(14)	111.6(2)
O(5)-V(3)-O(14)	109.2(5)	O(34)-V(12)-V(14)	37.7(2)
O(5)-V(3)-O(13)	101.8(4)	O(38)-V(12)-V(14)	37.8(2)
O(14)-V(3)-O(13)	95.8(4)	V(10)-V(12)-V(14)	73.45(7)
O(5)-V(3)-O(7)	119.5(5)	O(37)-V(13)-O(33)	108.2(5)
O(14)-V(3)-O(7)	131.2(4)	O(37)-V(13)-O(32)	102.5(4)
O(13)-V(3)-O(7)	74.3(3)	O(33)-V(13)-O(32)	97.7(4)
O(5)-V(3)-O(3)	100.1(5)	O(37)-V(13)-O(35)	121.1(4)
O(14)-V(3)-O(3)	97.6(4)	O(33)-V(13)-O(35)	130.7(4)
O(13)-V(3)-O(3)	148.9(3)	O(32)-V(13)-O(35)	74.6(3)
O(7)-V(3)-O(3)	75.8(3)	O(37)-V(13)-O(39)	99.5(5)
O(5)-V(3)-V(5)	122.4(4)	O(33)-V(13)-O(39)	95.2(4)
O(14)-V(3)-V(5)	113.4(3)	O(32)-V(13)-O(39)	149.6(4)
O(13)-V(3)-V(5)	38.6(2)	O(35)-V(13)-O(39)	76.1(3)
O(7)-V(3)-V(5)	36.6(2)	O(37)-V(13)-V(11)	123.5(4)
O(3)-V(3)-V(5)	110.4(2)	O(33)-V(13)-V(11)	114.6(3)
O(5)-V(3)-V(1)	114.1(4)	O(32)-V(13)-V(11)	38.5(2)
O(14)-V(3)-V(1)	121.0(3)	O(35)-V(13)-V(11)	36.9(2)
O(13)-V(3)-V(1)	111.8(2)	O(39)-V(13)-V(11)	111.2(3)
O(7)-V(3)-V(1)	37.9(2)	O(37)-V(13)-V(14)	115.5(3)
O(3)-V(3)-V(1)	37.9(2)	O(33)-V(13)-V(14)	118.2(3)
V(5)-V(3)-V(1)	73.44(6)	O(32)-V(13)-V(14)	112.3(3)
O(10)-V(4)-O(11)	106.7(4)	O(35)-V(13)-V(14)	38.1(2)
O(10)-V(4)-O(6)	104.0(4)	O(39)-V(13)-V(14)	38.0(3)
O(11)-V(4)-O(6)	93.0(3)	V(11)-V(13)-V(14)	73.87(7)
O(10)-V(4)-O(19)	104.0(4)	O(40)-V(14)-O(39)	110.1(5)
O(11)-V(4)-O(19)	97.8(3)	O(40)-V(14)-O(35)	111.7(5)
O(6)-V(4)-O(19)	145.5(3)	O(39)-V(14)-O(35)	76.8(3)
O(10)-V(4)-O(9)	104.7(4)	O(40)-V(14)-O(34)	110.7(4)
O(11)-V(4)-O(9)	148.4(3)	O(39)-V(14)-O(34)	139.2(4)
O(6)-V(4)-O(9)	76.1(3)	O(35)-V(14)-O(34)	89.7(3)
O(19)-V(4)-O(9)	77.6(4)	O(40)-V(14)-O(38)	110.6(5)
O(10)-V(4)-V(2)	114.6(3)	O(39)-V(14)-O(38)	87.8(4)
O(11)-V(4)-V(2)	121.3(2)	O(35)-V(14)-O(38)	137.8(4)
O(6)-V(4)-V(2)	38.8(2)	O(34)-V(14)-O(38)	76.7(3)
O(19)-V(4)-V(2)	109.8(3)	O(40)-V(14)-V(13)	116.9(4)
O(9)-V(4)-V(2)	38.2(2)	O(39)-V(14)-V(13)	38.4(3)
O(10)-V(4)-V(6)	111.3(4)	O(35)-V(14)-V(13)	38.4(2)
O(11)-V(4)-V(6)	128.8(2)	O(34)-V(14)-V(13)	118.7(2)
O(6)-V(4)-V(6)	109.2(3)	O(38)-V(14)-V(13)	116.7(3)
O(19)-V(4)-V(6)	40.8(3)	O(40)-V(14)-V(12)	116.8(4)
O(9)-V(4)-V(6)	37.0(2)	O(39)-V(14)-V(12)	117.3(3)

V(2)-V(4)-V(6)	70.60(7)	O(35)-V(14)-V(12)	117.9(2)
O(12)-V(5)-O(11)	105.7(5)	O(34)-V(14)-V(12)	38.3(2)
O(12)-V(5)-O(7)	105.2(4)	O(38)-V(14)-V(12)	38.4(3)
O(11)-V(5)-O(7)	92.6(3)	V(13)-V(14)-V(12)	126.32(8)

Tabela-A4. Parâmetros de deslocamento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^4$) para a expressão: $\exp [-2\pi^2(h^2a^*U_{11} + \dots + 2hka^*b^*U_{12})]$ E.s.ds estão entre parênteses.

	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
C(1)	370(60)	260(50)	280(50)	-30(40)	60(40)	-20(40)
C(2)	260(50)	210(50)	410(60)	-20(40)	20(40)	0(40)
C(3)	940(120)	620(90)	800(110)	-400(80)	350(90)	-510(90)
C(4)	520(80)	190(50)	1160(130)	-60(70)	170(80)	0(50)
C(5)	450(70)	180(50)	840(100)	10(50)	-120(60)	-40(50)
C(6)	430(70)	260(60)	840(100)	150(60)	-220(60)	-90(50)
C(7)	850(120)	610(90)	760(100)	300(80)	-270(90)	-310(90)
C(8)	800(110)	300(70)	1240(150)	-60(80)	-160(100)	60(70)
C(9)	2200(300)	2300(300)	880(150)	600(180)	460(180)	1900(300)
C(10)	980(130)	740(110)	1150(140)	440(100)	520(110)	670(100)
C(11)	460(70)	530(80)	740(90)	60(70)	160(70)	170(60)
C(12)	230(60)	540(80)	1220(130)	-350(90)	-40(70)	40(60)
C(13)	710(110)	1060(140)	880(120)	-510(110)	-40(90)	430(100)
C(15)	2200(300)	1400(200)	940(170)	-110(160)	-260(190)	900(200)
C(16)	2100(300)	1300(200)	1000(170)	270(160)	710(190)	400(200)
C(17)	1500(200)	2500(400)	830(160)	400(200)	-640(170)	-800(300)
C(18)	2900(500)	1900(300)	1500(300)	1400(300)	1400(300)	1500(300)
C(19)	4600(900)	5500(1100)	2100(500)	1400(600)	1700(500)	4200(900)
C(20)	5300(800)	1500(300)	1200(200)	500(200)	-2000(400)	-1800(400)
C(21)	1200(180)	280(80)	2500(300)	30(140)	-1000(200)	-290(90)
C(22)	4600(700)	600(150)	2000(300)	310(180)	-1300(400)	-1400(300)
C(23)	930(170)	1400(200)	1600(200)	220(190)	-100(160)	-440(160)
C(24)	400(90)	740(130)	2100(300)	500(150)	-270(130)	10(90)
C(25)	840(180)	1500(300)	4800(700)	1800(400)	-400(300)	-100(180)
C(26)	520(120)	1700(300)	2200(300)	600(200)	210(160)	50(140)
C(27)	3200(500)	3300(500)	860(190)	100(300)	500(300)	-2000(400)
C(28)	1900(300)	1800(300)	1500(300)	800(300)	-500(300)	-700(300)
C(29)	3300(500)	1200(200)	1500(300)	200(200)	1300(300)	300(300)
C(30)	8000(300)	2300(400)	1000(300)	-800(300)	-2400(700)	5700(1000)
C(31)	2500(500)	1300(300)	2200(400)	200(300)	200(300)	300(300)
C(32)	1200(200)	1700(300)	1200(200)	360(190)	-60(160)	600(200)
C(33)	1300(200)	2000(300)	590(120)	-280(150)	70(130)	100(200)
C(34)	760(150)	1400(200)	2700(400)	-1400(300)	480(190)	-260(150)
C(35)	1500(300)	1200(200)	2600(400)	300(200)	-1300(300)	60(190)
C(36)	2200(400)	1500(300)	2800(500)	1000(300)	-1800(400)	-1100(300)
C(37)	6000(1200)	5100(1000)	700(200)	100(400)	-300(400)	3600(900)
C(38)	2400(400)	7100(1200)	2100(400)	-2800(600)	-1700(400)	3500(600)
N(1)	1210(150)	1030(140)	1110(140)	440(120)	160(120)	140(120)
N(2)	920(110)	570(80)	1060(120)	420(80)	-100(90)	-280(80)
N(3)	2700(400)	1100(190)	2400(300)	-200(200)	-1600(300)	200(200)
N(4)	2600(300)	1500(200)	890(140)	-110(140)	460(180)	500(200)
O(1)	280(40)	250(40)	610(50)	0(30)	-20(30)	30(30)
O(2)	370(40)	210(40)	740(60)	-60(40)	80(40)	-100(30)
O(3)	480(50)	220(40)	660(50)	110(40)	-250(40)	-40(30)
O(4)	820(80)	770(70)	670(70)	80(60)	-430(60)	-290(60)
O(5)	640(60)	620(60)	740(70)	-60(50)	390(50)	10(50)

O(6)	290(40)	230(30)	530(50)	30(30)	-80(30)	-40(30)
O(7)	300(40)	260(40)	490(40)	-50(30)	-40(30)	0(30)
O(8)	390(40)	360(40)	560(50)	-40(40)	60(40)	-60(40)
O(9)	490(50)	400(40)	330(40)	90(30)	-150(30)	-140(40)
O(10)	470(50)	320(40)	760(60)	200(40)	-180(40)	-50(40)
O(11)	230(40)	260(40)	640(50)	0(30)	-80(30)	-40(30)
O(12)	370(50)	370(50)	930(70)	-280(50)	0(40)	10(40)
O(13)	450(50)	450(50)	350(40)	-160(30)	0(30)	80(40)
O(14)	390(40)	360(40)	400(40)	10(30)	-10(30)	90(30)
O(15)	410(40)	240(30)	400(40)	-30(30)	160(30)	-40(30)
O(16)	470(50)	600(60)	520(50)	-200(40)	90(40)	-90(40)
O(17)	390(40)	630(50)	310(40)	-10(40)	-20(30)	-130(40)
O(18)	900(80)	900(80)	390(50)	340(50)	-150(50)	-320(60)
O(19)	360(40)	300(40)	570(50)	220(40)	-80(40)	-100(30)
O(20)	290(40)	300(40)	560(50)	-240(30)	-20(30)	40(30)
O(21)	640(60)	1010(80)	470(50)	-420(60)	0(50)	-110(60)
O(22)	390(40)	680(60)	270(40)	-50(40)	-50(30)	20(40)
O(23)	450(50)	660(60)	520(50)	240(50)	-30(40)	140(40)
O(24)	430(40)	220(40)	500(50)	100(30)	20(40)	20(30)
O(25)	500(50)	230(30)	290(40)	-40(30)	70(30)	50(30)
O(26)	600(50)	270(40)	250(40)	20(30)	30(30)	-60(30)
O(27)	380(40)	490(50)	510(50)	0(40)	40(40)	-130(40)
O(28)	450(50)	550(50)	250(40)	90(30)	10(30)	-190(40)
O(29)	500(50)	410(50)	920(70)	260(50)	-40(50)	-190(40)
O(30)	310(40)	280(40)	570(50)	-30(30)	-100(30)	0(30)
O(31)	340(40)	410(50)	860(70)	-290(40)	-160(40)	-10(40)
O(32)	410(40)	500(50)	350(40)	-170(40)	-40(30)	60(40)
O(33)	290(40)	480(50)	640(50)	-10(40)	0(40)	70(40)
O(34)	270(40)	380(40)	390(40)	20(30)	50(30)	-110(30)
O(35)	320(40)	350(40)	410(40)	-90(30)	-40(30)	70(30)
O(36)	670(60)	670(60)	510(50)	-60(50)	350(50)	-260(50)
O(37)	380(50)	830(70)	460(50)	-40(50)	-90(40)	30(50)
O(38)	460(50)	620(60)	530(50)	-270(40)	-80(40)	240(40)
O(39)	710(60)	590(60)	640(60)	220(50)	330(50)	400(50)
O(40)	320(50)	490(50)	1040(80)	-20(50)	-90(50)	-200(40)
V(1)	265(9)	161(7)	517(11)	32(7)	-69(8)	6(6)
V(2)	366(10)	371(10)	411(10)	8(8)	-134(8)	-97(8)
V(3)	364(10)	367(10)	405(10)	-21(8)	31(8)	39(8)
V(4)	413(11)	220(8)	512(11)	143(8)	-163(9)	-39(8)
V(5)	342(10)	218(8)	545(12)	-140(8)	-41(8)	33(7)
V(6)	558(13)	554(13)	313(10)	190(9)	-82(9)	-185(11)
V(7)	391(10)	406(10)	335(9)	-76(8)	73(8)	-114(8)
V(8)	425(11)	579(13)	343(10)	-232(9)	-27(8)	36(10)
V(9)	388(10)	414(11)	329(9)	69(8)	-19(8)	84(8)
V(10)	404(11)	301(9)	517(12)	144(8)	-39(9)	-119(8)
V(11)	350(10)	278(9)	504(11)	-195(8)	-82(8)	19(8)
V(12)	396(11)	516(12)	343(10)	-30(9)	94(8)	-145(9)
V(13)	343(10)	518(12)	333(10)	-31(9)	-35(8)	85(9)
V(14)	270(9)	319(9)	442(11)	-43(8)	-4(8)	-55(7)

Tabela-A5. Coordenadas de hidrogênio ($\times 10^4$) e parâmetros de deslocamento isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). Todos os átomos de hidrogênio foram incluídos por posições idealizadas com U(iso)'s ajustado para $1,2 \cdot U^{\text{eq}}$ para grupos metílicos de átomos de hidrogênio e $1,5 \cdot U^{\text{eq}}$ para outros átomos de carbono.

	x	y	z	U(iso)
H(1)	9539	5160	3741	116
H(2)	8645	5482	3986	116
H(3)	9259	5958	3632	116
H(4)	7813	5525	3187	74
H(5)	9118	5911	2712	60
H(6)	9471	5121	2705	60
H(7)	9473	5198	1765	114
H(8)	9087	5981	1776	114
H(9)	8545	5407	1415	114
H(10)	7154	5586	2571	119
H(11)	6943	5507	1950	119
H(12)	7479	6182	2187	119
H(13)	1769	4627	1020	268
H(14)	1067	5105	1317	268
H(15)	947	4275	1314	268
H(16)	2525	4990	1853	112
H(17)	1047	4225	2278	68
H(18)	1062	5059	2255	68
H(19)	1735	4703	3584	133
H(20)	940	4312	3223	133
H(21)	1015	5145	3208	133
H(22)	2565	5724	2828	235
H(23)	2941	5280	2358	235
H(24)	3376	5162	2946	235
H(25)	3313	2835	141	229
H(26)	4147	2681	-221	229
H(27)	3097	2712	-475	229
H(28)	3746	3763	-673	169
H(29)	4192	3861	-83	169
H(30)	4023	4950	150	247
H(31)	3137	5199	442	247
H(32)	3480	5646	-35	247
H(33)	2160	4962	-287	244
H(34)	3021	4802	-625	244
H(35)	724	4022	27	598
H(36)	704	4427	-521	598
H(37)	1474	4619	-59	598
H(38)	1579	3788	-781	331
H(39)	1497	3331	-258	331
H(41)	-1024	1703	2369	209
H(42)	46	1604	2258	209
H(43)	-353	2368	2359	209
H(44)	114	1342	2978	299

H(45)	-777	1782	3099	299
H(46)	-211	3267	4237	197
H(47)	410	3489	3772	197
H(48)	819	2962	4218	197
H(49)	-159	2091	3917	133
H(50)	-767	2614	3545	133
H(51)	1216	1622	4062	362
H(52)	2096	1380	3763	362
H(53)	1070	1143	3550	362
H(54)	1703	2043	3092	174
H(55)	1651	2513	3604	174
H(57)	2831	1893	4550	364
H(58)	3904	1735	4717	364
H(59)	3572	2516	4580	364
H(60)	3371	1748	5454	214
H(61)	2584	2312	5280	214
H(62)	2685	4043	5702	293
H(63)	2682	3215	5789	293
H(64)	2223	3541	5254	293
H(65)	3805	3576	4858	857
H(66)	4341	3815	5418	857
H(67)	4735	1641	5951	299
H(68)	5247	2113	6403	299
H(69)	5554	2159	5816	299
H(70)	3917	2604	6192	167
H(71)	4705	3080	5981	167
H(73)	5951	4396	5179	198
H(74)	6504	4874	4794	198
H(75)	5963	5226	5250	198
H(76)	6961	4673	5861	193
H(77)	7486	5211	5504	193
H(78)	6442	3040	6064	274
H(79)	6702	3833	6208	274
H(80)	7475	3235	6292	274
H(81)	7630	3122	5363	274
H(82)	6666	3505	5216	274
H(83)	8427	3491	5228	597
H(84)	9309	3466	5648	597
H(85)	9430	3723	5062	597
H(86)	9092	4760	5270	475
H(87)	8973	4497	5871	475
H(40)	2739	4057	237	133
H(56)	453	2731	3018	103
H(72)	4351	2576	5233	261
H(88)	7694	4197	4932	200

Tabela-A6. Ângulos de torção em graus (°). E.s.ds estão entre parênteses.

O(26)-C(1)-C(2)-O(15)	0.6(14)	V(3)-O(7)-V(5)-O(13)	10.8(3)
O(25)-C(1)-C(2)-O(15)	-178.8(9)	V(1)-O(7)-V(5)-V(8)	141.3(6)
O(26)-C(1)-C(2)-O(24)	-179.5(9)	V(3)-O(7)-V(5)-V(8)	-6.7(4)
O(25)-C(1)-C(2)-O(24)	1.2(14)	V(1)-O(7)-V(5)-V(3)	148.0(10)
O(2)-C(4)-C(5)-C(6)	66.8(14)	V(11)-O(20)-V(5)-O(12)	131.5(7)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-173.4(11)	V(8)-O(20)-V(5)-O(12)	-106.7(5)
C(4)-C(5)-C(6)-O(3)	-67.4(14)	V(11)-O(20)-V(5)-O(11)	23.6(7)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	178.5(11)	V(8)-O(20)-V(5)-O(11)	145.4(3)
C(4)-C(5)-C(6)-C(8)	49.7(13)	V(11)-O(20)-V(5)-O(7)	-80.0(10)
O(39)-C(10)-C(11)-C(12)	70(2)	V(8)-O(20)-V(5)-O(7)	41.7(7)
C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	-174.9(17)	V(11)-O(20)-V(5)-O(13)	-124.9(7)
C(10)-C(11)-C(12)-O(38)	-66.7(16)	V(8)-O(20)-V(5)-O(13)	-3.2(3)
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	178.3(14)	V(11)-O(20)-V(5)-V(8)	-121.7(8)
C(10)-C(11)-C(12)-C(14)	47.6(18)	V(11)-O(20)-V(5)-V(3)	-102.3(7)
C(17)-C(18)-N(1)-C(16)	-76(3)	V(8)-O(20)-V(5)-V(3)	19.4(3)
C(17)-C(18)-N(1)-C(20)	150(3)	V(7)-O(17)-V(6)-O(18)	-179.8(6)
C(15)-C(16)-N(1)-C(18)	-176(3)	V(7)-O(17)-V(6)-O(9)	71.5(5)
C(15)-C(16)-N(1)-C(20)	-50(3)	V(7)-O(17)-V(6)-O(28)	-71.0(5)
C(19)-C(20)-N(1)-C(18)	-49(4)	V(7)-O(17)-V(6)-O(19)	0.5(9)
C(19)-C(20)-N(1)-C(16)	-177(3)	V(7)-O(17)-V(6)-V(10)	-43.6(6)
C(25)-C(26)-N(2)-C(22)	-59(4)	V(7)-O(17)-V(6)-V(4)	43.6(6)
C(25)-C(26)-N(2)-C(24)	65(4)	V(2)-O(9)-V(6)-O(18)	-124.4(7)
C(21)-C(22)-N(2)-C(26)	-106(5)	V(4)-O(9)-V(6)-O(18)	111.0(5)
C(21)-C(22)-N(2)-C(24)	127(5)	V(2)-O(9)-V(6)-O(17)	-15.6(6)
C(23)-C(24)-N(2)-C(26)	59(2)	V(4)-O(9)-V(6)-O(17)	-140.2(4)
C(23)-C(24)-N(2)-C(22)	-169(2)	V(2)-O(9)-V(6)-O(28)	85.0(8)
C(31)-C(32)-N(3)-C(28)	58(6)	V(4)-O(9)-V(6)-O(28)	-39.6(7)
C(31)-C(32)-N(3)-C(30)	-133(5)	V(2)-O(9)-V(6)-O(19)	128.8(6)
C(27)-C(28)-N(3)-C(32)	-131(4)	V(4)-O(9)-V(6)-O(19)	4.3(3)
C(27)-C(28)-N(3)-C(30)	62(7)	V(2)-O(9)-V(6)-V(10)	109.8(5)
C(29)-C(30)-N(3)-C(32)	-99(4)	V(4)-O(9)-V(6)-V(10)	-14.7(4)
C(29)-C(30)-N(3)-C(28)	70(4)	V(2)-O(9)-V(6)-V(4)	124.5(7)
C(35)-C(36)-N(4)-C(34)	-54(4)	V(10)-O(28)-V(6)-O(18)	-110.4(6)
C(35)-C(36)-N(4)-C(38)	72(5)	V(12)-O(28)-V(6)-O(18)	124.2(7)
C(33)-C(34)-N(4)-C(36)	-72(3)	V(10)-O(28)-V(6)-O(17)	140.5(4)
C(33)-C(34)-N(4)-C(38)	149(3)	V(12)-O(28)-V(6)-O(17)	15.2(6)
C(37)-C(38)-N(4)-C(36)	46(5)	V(10)-O(28)-V(6)-O(9)	40.2(7)
C(37)-C(38)-N(4)-C(34)	171(3)	V(12)-O(28)-V(6)-O(9)	-85.1(8)
C(3)-C(4)-O(2)-V(2)	70.2(13)	V(10)-O(28)-V(6)-O(19)	-3.7(3)
C(5)-C(4)-O(2)-V(2)	-169.2(7)	V(12)-O(28)-V(6)-O(19)	-129.1(6)
C(3)-C(4)-O(2)-V(1)	-128.2(11)	V(12)-O(28)-V(6)-V(10)	-125.4(7)
C(5)-C(4)-O(2)-V(1)	-7.7(15)	V(10)-O(28)-V(6)-V(4)	15.5(4)
C(5)-C(6)-O(3)-V(1)	8.8(16)	V(12)-O(28)-V(6)-V(4)	-109.9(5)
C(7)-C(6)-O(3)-V(1)	124.9(10)	V(9)-O(22)-V(8)-O(21)	-179.0(5)
C(8)-C(6)-O(3)-V(1)	-107.6(12)	V(9)-O(22)-V(8)-O(13)	-70.1(5)
C(5)-C(6)-O(3)-V(3)	-177.4(8)	V(9)-O(22)-V(8)-O(32)	72.4(5)
C(7)-C(6)-O(3)-V(3)	-61.4(13)	V(9)-O(22)-V(8)-O(20)	2.7(9)
C(8)-C(6)-O(3)-V(3)	66.2(16)	V(9)-O(22)-V(8)-V(5)	-42.2(6)
O(24)-C(2)-O(15)-V(7)	179.1(7)	V(9)-O(22)-V(8)-V(11)	44.8(6)

C(1)-C(2)-O(15)-V(7)	-0.9(13)	V(11)-O(30)-V(10)-O(29)	93.9(10)
O(15)-C(2)-O(24)-V(9)	177.4(7)	V(11)-O(30)-V(10)-O(34)	-12.0(10)
C(1)-C(2)-O(24)-V(9)	-2.6(13)	V(11)-O(30)-V(10)-O(19)	-158.2(9)
O(26)-C(1)-O(25)-V(9)	-178.9(10)	V(11)-O(30)-V(10)-O(28)	-81.2(11)
C(2)-C(1)-O(25)-V(9)	0.3(11)	V(11)-O(30)-V(10)-V(12)	-41.1(10)
C(13)-C(12)-O(38)-V(14)	122.7(12)	V(11)-O(30)-V(10)-V(6)	-128.7(8)
C(11)-C(12)-O(38)-V(14)	5.1(16)	V(14)-O(34)-V(10)-O(29)	-100.9(8)
C(14)-C(12)-O(38)-V(14)	-105.3(14)	V(12)-O(34)-V(10)-O(29)	113.2(5)
C(13)-C(12)-O(38)-V(12)	-62.2(14)	V(14)-O(34)-V(10)-O(30)	7.9(7)
C(11)-C(12)-O(38)-V(12)	-179.9(9)	V(12)-O(34)-V(10)-O(30)	-138.0(3)
C(14)-C(12)-O(38)-V(12)	69.7(18)	V(14)-O(34)-V(10)-O(19)	112.1(8)
C(11)-C(10)-O(39)-V(14)	-10(2)	V(12)-O(34)-V(10)-O(19)	-33.8(7)
C(9)-C(10)-O(39)-V(14)	-126.1(16)	V(14)-O(34)-V(10)-O(28)	155.9(8)
C(11)-C(10)-O(39)-V(13)	180.0(10)	V(12)-O(34)-V(10)-O(28)	10.0(3)
C(9)-C(10)-O(39)-V(13)	64(2)	V(14)-O(34)-V(10)-V(12)	145.9(9)
V(7)-O(8)-V(2)-O(4)	-116.4(9)	V(14)-O(34)-V(10)-V(6)	138.6(6)
V(7)-O(8)-V(2)-O(9)	-13.7(9)	V(12)-O(34)-V(10)-V(6)	-7.3(3)
V(7)-O(8)-V(2)-O(2)	140.4(8)	V(10)-O(30)-V(11)-O(31)	-94.6(10)
V(7)-O(8)-V(2)-O(6)	63.4(10)	V(10)-O(30)-V(11)-O(35)	11.5(10)
V(7)-O(8)-V(2)-V(4)	23.5(9)	V(10)-O(30)-V(11)-O(20)	158.2(9)
V(7)-O(8)-V(2)-V(1)	105.5(8)	V(10)-O(30)-V(11)-O(32)	78.2(12)
V(9)-O(14)-V(3)-O(5)	126.7(8)	V(10)-O(30)-V(11)-V(13)	39.1(11)
V(9)-O(14)-V(3)-O(13)	22.0(8)	V(10)-O(30)-V(11)-V(8)	128.4(8)
V(9)-O(14)-V(3)-O(7)	-52.1(9)	V(14)-O(35)-V(11)-O(31)	100.3(8)
V(9)-O(14)-V(3)-O(3)	-129.8(7)	V(13)-O(35)-V(11)-O(31)	-113.2(5)
V(9)-O(14)-V(3)-V(5)	-13.7(8)	V(14)-O(35)-V(11)-O(30)	-6.3(8)
V(9)-O(14)-V(3)-V(1)	-97.8(7)	V(13)-O(35)-V(11)-O(30)	140.1(4)
V(5)-O(11)-V(4)-O(10)	-100.9(10)	V(14)-O(35)-V(11)-O(20)	-113.0(8)
V(5)-O(11)-V(4)-O(6)	4.8(10)	V(13)-O(35)-V(11)-O(20)	33.5(7)
V(5)-O(11)-V(4)-O(19)	151.9(9)	V(14)-O(35)-V(11)-O(32)	-156.6(8)
V(5)-O(11)-V(4)-O(9)	72.9(12)	V(13)-O(35)-V(11)-O(32)	-10.2(3)
V(5)-O(11)-V(4)-V(2)	33.0(11)	V(14)-O(35)-V(11)-V(13)	-146.4(10)
V(5)-O(11)-V(4)-V(6)	122.4(8)	V(14)-O(35)-V(11)-V(8)	-138.6(7)
V(1)-O(6)-V(4)-O(10)	103.4(8)	V(13)-O(35)-V(11)-V(8)	7.8(4)
V(2)-O(6)-V(4)-O(10)	-112.0(5)	V(5)-O(20)-V(11)-O(31)	-130.2(7)
V(1)-O(6)-V(4)-O(11)	-4.7(7)	V(8)-O(20)-V(11)-O(31)	108.3(4)
V(2)-O(6)-V(4)-O(11)	139.9(4)	V(5)-O(20)-V(11)-O(30)	-22.2(7)
V(1)-O(6)-V(4)-O(19)	-113.2(8)	V(8)-O(20)-V(11)-O(30)	-143.7(3)
V(2)-O(6)-V(4)-O(19)	31.4(7)	V(5)-O(20)-V(11)-O(35)	83.1(9)
V(1)-O(6)-V(4)-O(9)	-154.7(8)	V(8)-O(20)-V(11)-O(35)	-38.4(7)
V(2)-O(6)-V(4)-O(9)	-10.0(3)	V(5)-O(20)-V(11)-O(32)	126.1(7)
V(1)-O(6)-V(4)-V(2)	-144.6(9)	V(8)-O(20)-V(11)-O(32)	4.6(3)
V(1)-O(6)-V(4)-V(6)	-137.8(6)	V(5)-O(20)-V(11)-V(13)	104.5(7)
V(2)-O(6)-V(4)-V(6)	6.9(3)	V(8)-O(20)-V(11)-V(13)	-17.0(3)
V(4)-O(11)-V(5)-O(12)	100.7(10)	V(5)-O(20)-V(11)-V(8)	121.5(8)
V(4)-O(11)-V(5)-O(7)	-5.9(10)	V(7)-O(27)-V(12)-O(36)	126.0(8)
V(4)-O(11)-V(5)-O(20)	-152.7(9)	V(7)-O(27)-V(12)-O(28)	21.5(8)
V(4)-O(11)-V(5)-O(13)	-73.5(12)	V(7)-O(27)-V(12)-O(34)	-53.8(10)
V(4)-O(11)-V(5)-V(8)	-123.9(8)	V(7)-O(27)-V(12)-O(38)	-130.2(8)
V(4)-O(11)-V(5)-V(3)	-33.9(10)	V(7)-O(27)-V(12)-V(10)	-14.1(9)
V(1)-O(7)-V(5)-O(12)	-98.4(8)	V(7)-O(27)-V(12)-V(14)	-98.2(8)

V(3)-O(7)-V(5)-O(12)	113.6(5)	V(9)-O(33)-V(13)-O(37)	-128.3(8)
V(1)-O(7)-V(5)-O(11)	8.7(8)	V(9)-O(33)-V(13)-O(32)	-22.4(9)
V(3)-O(7)-V(5)-O(11)	-139.4(4)	V(9)-O(33)-V(13)-O(35)	53.8(10)
V(1)-O(7)-V(5)-O(20)	113.3(8)	V(9)-O(33)-V(13)-O(39)	130.0(8)
V(3)-O(7)-V(5)-O(20)	-34.7(8)	V(9)-O(33)-V(13)-V(11)	13.9(9)
V(1)-O(7)-V(5)-O(13)	158.8(8)	V(9)-O(33)-V(13)-V(14)	98.1(8)

Tabela-A7. Ligações de hidrogênio em Ångstroms (Å) e graus (°)

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
C(7)-H(9)...O(5)	0.98	2.62	3.205(19)	118.3
C(8)-H(11)...O(14)	0.98	2.24	3.068(18)	141.7
C(8)-H(12)...O(10)#1	0.98	2.43	3.218(19)	137.3
C(9)-H(13)...O(37)	0.98	2.61	3.21(2)	119.8
C(13)-H(19)...O(36)	0.98	2.56	3.19(2)	122.4
C(14)-H(24)...O(15)	0.98	2.56	3.38(3)	140.4
C(14)-H(24)...O(27)	0.98	2.26	3.09(3)	141.0
C(15)-H(25)...O(37)	0.98	2.42	3.23(3)	140.5
C(16)-H(28)...O(23)#2	0.99	2.58	3.25(3)	124.8
C(18)-H(34)...O(14)#2	0.99	2.52	3.45(2)	155.6
C(20)-H(39)...O(18)#3	0.99	2.50	3.38(3)	147.8
C(21)-H(41)...O(12)#4	0.98	2.51	3.33(2)	141.6
C(21)-H(43)...O(1)#4	0.98	2.54	3.372(19)	143.1
C(22)-H(44)...O(24)#5	0.99	2.34	3.21(3)	145.6
C(24)-H(50)...O(6)#4	0.99	2.65	3.604(17)	161.1
C(26)-H(54)...O(40)	0.99	2.39	3.04(3)	122.9
C(26)-H(55)...O(36)	0.99	2.64	3.61(3)	166.9
C(27)-H(59)...O(28)	0.98	2.60	3.42(3)	141.4
C(28)-H(60)...O(5)#6	0.99	2.40	3.33(3)	158.1
C(29)-H(63)...O(12)#6	0.98	2.60	3.41(3)	140.4
C(30)-H(66)...O(16)#7	0.99	2.27	3.18(7)	151.5
C(35)-H(80)...O(31)#8	0.98	2.48	3.36(2)	148.9
C(36)-H(82)...O(18)	0.99	2.53	3.41(3)	147.3
C(37)-H(84)...O(31)#8	0.98	2.61	3.38(4)	135.1
N(1)-H(40)...O(37)	1.00	1.91	2.80(2)	146.4
N(2)-H(56)...O(1)#4	1.00	2.25	3.063(16)	138.0
N(2)-H(56)...O(40)	1.00	2.44	3.069(19)	120.6
N(3)-H(72)...O(18)	1.00	2.46	3.40(4)	155.0
N(4)-H(88)...O(4)	1.00	1.92	2.87(2)	157.6

Transformações de simetria utilizadas para gerar átomos equivalentes:

#1 $-x+3/2, y+1/2, -z+1/2$ #2 $-x+1, -y+1, -z$

#3 $x-1/2, -y+1/2, z-1/2$ #4 $x-1, y, z$ #5 $-x+1/2, y-1/2, -z+1/2$

#6 $x-1/2, -y+1/2, z+1/2$ #7 $-x+1, -y+1, -z+1$

#8 $x+1/2, -y+1/2, z+1/2$